

UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Faculté des sciences de l'activité physique

L'effet d'un entraînement par intervalles à haute intensité de faible volume
comparativement à un entraînement aérobie continu d'intensité modérée sur le profil
inflammatoire de la femme âgée ayant un diabète de type 2

par

Marie-Michelle Mony

Mémoire présenté à la faculté des sciences de l'activité physique

en vue de l'obtention du grade de

M. Sc.

Maîtrise en sciences de l'activité physique, cheminement de type recherche en
kinésiologie, santé et vieillissement

Mai 2021

© Marie-Michelle Mony, 2021

UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Faculté des sciences de l'activité physique

L'effet d'un entraînement par intervalles à haute intensité de faible volume
comparativement à un entraînement aérobic continu d'intensité modérée sur le profil
inflammatoire de la femme âgée ayant un diabète de type 2

Par

Marie-Michelle Mony

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Pr David Bezeau

Président(e) du jury

Pre Eléonor Riesco, Ph.D

Directrice de recherche

Pre Isabelle Dionne, Ph.D

Membre interne du comité

Pre Pascale Mauriège, Ph. D

Membre externe du comité

Mémoire accepté le 17 mai 2021

SOMMAIRE

Introduction

L'inflammation chronique de bas grade, aussi appelée méta-inflammation, a récemment été identifiée comme un contributeur majeur dans la pathogenèse du diabète de type 2 (DT2). Différentes modalités d'entraînement aérobic ont été proposées comme avenue thérapeutique, non seulement pour le DT2, mais aussi pour contrer la méta-inflammation. Les effets d'un entraînement par intervalles à haute intensité (EIHI) de faible volume sur le profil inflammatoire de la femme âgée ayant un DT2 n'ont cependant pas encore été étudiés, malgré leur risque accru de complications comparativement aux hommes ayant un DT2. Par ailleurs, ces effets n'ont pas été comparés à ceux engendrés par un programme d'entraînement aérobic continu d'intensité modérée (ECIM).

Objectifs

L'objectif de cette étude est de comparer les effets de 12 semaines d'EIHI à faible volume à ceux d'un ECIM sur les concentrations plasmatiques d'adipocytokines pro- et anti-inflammatoires impliquées dans le développement du DT2 et des complications associées chez des femmes âgées ayant un DT2.

Méthodologie

Protocole et participantes : À la suite d'un premier contact téléphonique, les femmes admissibles et souhaitant participer au projet ont été invitées au Centre de Recherche sur le Vieillissement (CdRV) pour les trois premières rencontres d'évaluation pré-intervention (V1, V2 et V3). Les tests effectués lors de ces trois premières visites ont été répétés après les 12 semaines d'intervention lors des évaluations post-intervention (V4, V5 et V6). Au total, les données de 19 femmes âgées (69,6 ans [66,3 ; 70,4]) ayant un diagnostic de DT2, non-fumeuses, avec une consommation d'alcool faible ou nulle (≤ 15 g éthanol/jour ou 1 consommation/jour) et physiquement inactives (≤ 75 minutes

d'activité physique/semaine) ont été incluses dans les analyses. Les participantes ont été randomisées soit dans le groupe 1) **EIHI de faible volume** (n=10) ou dans le groupe 2) **ECIM** (n=9).

Intervention : L'entraînement était d'une durée totale de 12 semaines à raison de 3 séances supervisées par semaine. Les séances **d'EIHI de faible volume** étaient d'une durée de 25 min (total de 75 min/semaine) et se déroulaient ainsi : échauffement de 3 min, suivi de 6 intervalles d'1 min à 90 % de la fréquence cardiaque de réserve ($FC_{RÉSERVE}$) entrecoupés de 2 min de repos actif à 45 % de la $FC_{RÉSERVE}$. Deux minutes de repos supplémentaires étaient allouées entre les 3^{ième} et 4^{ième} intervalles. L'entraînement se terminait par un retour au calme de 2 min à 40 % de la $FC_{RÉSERVE}$. Les séances d'**ECIM**, d'une durée de 50 min (total de 150 min/semaine), comprenaient un échauffement de 2 min suivi de 45 min d'exercice à 60 % de la $FC_{RÉSERVE}$ et d'un retour au calme de 3 min à 40 % de la $FC_{RÉSERVE}$.

Variables d'intérêt et méthodes de mesure : Un prélèvement sanguin a été réalisé à jeun (12 h) lors de la 1^{ère} et de la 4^{ème} visite (minimum 72 heures après la dernière séance d'entraînement pour éviter les effets aigus de l'exercice). Une partie du sang collecté a été envoyé au CIUSSS de l'Estrie-CHUS pour l'analyse du profil métabolique (glucose à jeun, HbA1c). Huit millilitres de sang furent prélevés dans des tubes EDTA pour l'analyse du profil inflammatoire (IL-8, IL-15, MCP-1, TNF- α , IL-10, IL-1ra, IL-1 β , IL-6). Le sang a été centrifugé (10 min à 4°C à 1000 x g), transféré dans des tubes de micro-centrifugation puis placé dans un congélateur à -80 °C jusqu'aux analyses. Les analyses ont été réalisées au laboratoire du CdRV (Luminex 200, Millipore Sigma, Massachussetts, É-U.) en utilisant des kits pour plasma humain spécifiquement dédiés aux cibles d'intérêt (Milliplex MAP Human Cytokine, Millipore Sigma, Massachussetts, É-U.). Le poids et la taille ont été mesurés avec une balance électronique et un stadiomètre mural. La composition corporelle (masse grasse et masse maigre) a été mesurée par absorptiométrie biphotonique à rayons X et les résultats obtenus ont été analysés avec le logiciel enCORE (iDXA, GE Healthcare, Chicago, États-Unis).

Variables de contrôle et méthodes de mesure : Les habitudes alimentaires ont été évaluées grâce à un journal alimentaire de 3 jours non-consécutifs, analysé avec le logiciel Nutrific (Université Laval, Québec, Canada). Le niveau d'activité physique a été estimé avec le questionnaire auto-rapporté *Physical Activity Scale for the Elderly* (PASE).

Résultats

Douze semaines d'EIHI à faible volume ou d'ECIM n'ont pas eu d'effets significatifs sur les concentrations plasmatiques d'adipocytokines pro- et anti-inflammatoires chez des femmes âgées ayant un DT2. On observe cependant une tendance à l'augmentation pour l'IL-6 ($p = 0,09$) dans le groupe ECIM et le MCP-1 ($p = 0,09$) dans le groupe EIHI de faible volume, sans qu'il n'y ait de différences entre les groupes pour l'une ou l'autre des variables (tous les $p \geq 0,25$). Suite à l'intervention, le poids ($p = 0,02$), l'IMC ($p = 0,04$), l'HbA1c ($p = 0,03$) et le niveau plasmatique de glucose à jeun ($p = 0,01$) ont diminué significativement dans le groupe ECIM seulement (groupe EIHI : tous les $p \geq 0,14$). La comparaison des deltas a révélé une différence significative entre les groupes seulement pour le changement de glycémie à jeun ($p = 0,05$), mais pas pour les autres variables (tous les $p \geq 0,19$). Aucune différence entre les groupes en pré-intervention, ni aucun effet de l'intervention n'a été rapporté pour les variables de contrôle (apport énergétique et niveau d'activité physique; tous les $p \geq 0,61$).

Conclusion

Bien que l'hypothèse selon laquelle les deux modalités d'entraînement auraient des effets comparables n'ait pu être confirmée, les résultats de ce mémoire soulèvent une multitude de questions pertinentes quant à l'effet de l'entraînement sur le profil inflammatoire des femmes âgées ayant un DT2. Davantage d'études devront être menées afin de mieux saisir les mécanismes physiologiques sous-jacents ainsi que pour préciser la prescription en matière d'entraînement pour contrer la méta-inflammation chez notre population d'intérêt.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE.....	3
TABLE DES MATIÈRES.....	6
LISTE DES TABLEAUX.....	8
LISTE DES FIGURES	9
LISTE DES ABRÉVIATIONS	10
REMERCIEMENTS	13
INTRODUCTION.....	15
RECENSION DES ÉCRITS	18
1. DIABÈTE DE TYPE 2.....	18
1.1 Définition et progression de la maladie	18
1.2 Diagnostic du diabète de type 2	20
1.3 Facteurs de risque du diabète de type 2	21
2. MÉTA-INFLAMMATION : DÉFINITION ET IMPLICATIONS DANS LE DIABÈTE DE TYPE 2	23
2.1 Définition.....	23
2.2 Rôle du tissu adipeux et de l'obésité dans le développement de la méta- inflammation	23
2.3 Méta-inflammation et diabète de type 2	25
2.3.1 Lien entre les adipocytokines, les chimiokines et la résistance à l'insuline .	26
3. EXERCICE, MÉTA-INFLAMMATION ET DIABÈTE DE TYPE 2.....	29
3.1 Prise en charge du diabète de type 2 : rôle de l'exercice	29
3.2 Recommandations en matière d'activité physique : le rôle de l'exercice aérobic	30
3.3 Entraînement aérobic continu d'intensité modérée (ECIM) et méta-inflammation	31
3.4 Entraînement par intervalles à haute intensité (EIHI) et méta-inflammation.....	32
3.4.1 EIHI de faible volume et méta-inflammation	33
4. PROBLÉMATIQUE ET QUESTION DE RECHERCHE	35

5. OBJECTIF ET HYPOTHÈSE	35
MÉTHODOLOGIE	36
1. DEVIS ET PROTOCOLE DE RECHERCHE	36
2. PARTICIPANTES	37
3. INTERVENTIONS	38
3.1 Entraînement par intervalles à haute intensité (EIHI) de faible volume.....	40
3.2 Entraînement aérobie continu à intensité modérée (ECIM).....	42
4. VARIABLES D'INTÉRÊT ET MÉTHODES DE MESURE	43
5. VARIABLES DE CARACTÉRISATION ET MÉTHODES DE MESURE	44
5.1 Historique médical	44
5.2 Anthropométrie et composition corporelle.....	44
6. VARIABLES DE CONTRÔLE ET MÉTHODES DE MESURE.....	45
6.1 Habitudes alimentaires.....	45
6.2 Niveau d'activité physique et dépense énergétique.....	45
7. ANALYSES STATISTIQUES	46
RÉSULTATS.....	47
1. PROFIL DES PARTICIPANTES ET CHANGEMENTS EN RÉPONSE AUX ENTRAÎNEMENTS.	47
2. EFFET DES MODALITÉS D'ENTRAÎNEMENT SUR LE PROFIL INFLAMMATOIRE.....	48
3. EFFET DES MODALITÉS D'ENTRAÎNEMENT SUR LA COMPOSITION CORPORELLE.....	49
4. VARIABLES DE CONTRÔLE.....	50
DISCUSSION	51
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	56
ANNEXE 1. PROTOCOLE D'ENTRAÎNEMENT EIHI	57
RÉFÉRENCES.....	58

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1 -** Critères diagnostiques du diabète de type 2
- Tableau 2 -** Procédures concernant la glycémie et la pression artérielle lors des entraînements
- Tableau 3 -** Limite de détection et coefficient de variation intra-essai pour chaque variable d'intérêt
- Tableau 4 -** Caractéristiques des participantes en pré-intervention
- Tableau 5** Changements des caractéristiques des participantes après l'intervention
- Tableau 6 -** Effet des modalités d'entraînement sur les marqueurs inflammatoires
- Tableau 7 -** Effet des modalités d'entraînement sur la composition corporelle
- Tableau 8 -** Effet de l'intervention sur les habitudes de vie
- Tableau 9 -** Protocole d'EIHI

LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Évolution progressive de la résistance à l'insuline vers le diabète de type 2

Figure 2 - Protocole d'EIHI

Figure 3 - Protocole d'ECIM

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AP	Activité physique
CdRV	Centre de Recherche sur le Vieillissement
CRP	Protéine C-réactive; ou <i>C-Reactive Protein</i>
DT2	Diabète de type 2
ECIM	Entraînement continu d'intensité modérée
EIHI	Entraînement par intervalles de haute intensité
FC	Fréquence cardiaque
FC_{MAX}	Fréquence cardiaque maximale
FC_{REPOS}	Fréquence cardiaque de repos
FC_{RÉSERVE}	Fréquence cardiaque de réserve
GLUT-4	Transporteur de glucose 4
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale
IL-6	Interleukine-6; ou <i>interleukin-6</i>
IL-8	Interleukine-8; ou <i>interleukin-8</i>
IL-10	Interleukine-10; ou <i>interleukin-10</i>
IL-1β	Interleukine-1 β ; ou <i>interleukin-1β</i>
IL-1ra	Antagoniste des récepteurs de l'interleukine-1; ou <i>Interleukin 1 receptor antagonist</i>
IMC	Indice de masse corporelle
IRS-1	<i>Insulin receptor substrate-1</i>
MCP-1	<i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>
MGV	Masse grasse viscérale
PA	Pression artérielle
PASE	<i>Physical Activity Scale for the Elderly</i>
TA	Tissu adipeux

TNF-α	Facteur de nécrose tumorale- α ; ou <i>tumor necrosis factor-α</i>
RX	Traitements pharmacologiques
UA	Unités arbitraires

Aux participantes du projet,

Merci.

REMERCIEMENTS

Je tiens en premier lieu à remercier ma directrice, la Pre Eleonor Riesco, sans qui cet accomplissement n'aurait pas été possible. Si je peux me permettre d'emprunter les mots de Dédé Fortin, la maîtrise « c'est court, mais c'est long des p'tits bouts » (surtout en pandémie!). Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir soutenue tout au long de cette aventure. Je garde d'excellents souvenirs de notre temps passé ensemble, que ce soit au laboratoire pour discuter de recherche, ou à l'escalade où on trouvait le moyen de se dépasser autrement. J'ai découvert en toi non seulement une professeure dévouée, mais également une personne empathique dont la joie de vivre est contagieuse. Au plaisir de se recroiser dans un *crag* très bientôt!

J'aimerais également remercier mes collègues grâce à qui je me suis rapidement sentie chez moi à Sherbrooke. J'ai rencontré des amis exceptionnels, rien de moins. J'aimerais prendre le temps de dire un merci tout spécial à Jasmine Paquin, ma meilleure amie, mon âme sœur, ma *bé*. Sherbrooke m'a apporté beaucoup de bonnes choses, mais tu es définitivement au #1. J'aimerais également remercier mon amie Katherine pour son soutien à distance. *Cheers* à un autre 20 ans d'amitié et aux prochains défis qui nous attendent toutes les deux! Ensemble, *ça va être correct*.

Merci aussi à ma famille. Que ce soit par du soutien moral (*à la tonne!*), de bons conseils ou des petits plats congelés, vous avez tous contribué à votre manière à ma réussite aujourd'hui. J'ai une pensée toute spéciale envers ma mère Chantal, son conjoint André et ma grand-mère Françoise qui ont battu la COVID cet automne. Je vous aime.

Merci également à mon conjoint, mon partenaire des dix dernières années, Joël. Merci de m'accompagner dans mes rêves les plus fous. Le chemin est tellement plus doux à tes côtés.

Ceux qui me connaissent sauront que je ne peux pas terminer sans faire un petit clin d'œil à mon chien Petzl, qui a vraiment été une source de soutien inestimable dans les dernières années. *Petzinou*, tu es vraiment une bonne fille.

J'aimerais finalement remercier le Fonds de recherche du Québec en santé, le Centre de recherche sur le vieillissement, le Réseau Québécois de la recherche sur le vieillissement et la Société canadienne de physiologie de l'exercice pour leur appui financier.

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 (DT2) est considéré comme l'un des plus importants problèmes de santé publique dans le monde, avec une prévalence ayant quadruplé entre 1980 et 2014 (Zheng, Ley et Hu, 2018; Zhou et al., 2016). En 2015, le DT2 et ses complications ont causé le décès de 5 millions de personnes, ce qui équivaut à un décès toutes les 6 secondes (International Diabetes Federation, 2016).

La prévalence du DT2 augmente avec l'âge, avec une hausse plus importante après 40 ans (Statistique Canada, 2017). Au Canada, on estime que 14,5 % des femmes âgées de 65 ans ou plus sont atteintes du DT2 (Statistique Canada, 2018). Bien que les hommes présentent un risque plus élevé de développer le DT2 que les femmes, les femmes diabétiques présentent, quant à elles, un risque plus élevé de développer des complications cardiovasculaires liées au DT2 (de Jong, Woodward et Peters, 2020; Göbl et al., 2010; Malmborg et al., 2019; Ohkuma et al., 2020; Saltevo, Kautiainen et Vanhala, 2009; Statistique Canada, 2017). Elles répondent également moins bien à certains traitements pharmacologiques, sont moins susceptibles d'atteindre les cibles de contrôle glycémique et présentent un plus grand risque de souffrir d'hypoglycémies (McGill et al., 2013).

L'inflammation chronique de bas grade, aussi appelée méta-inflammation, a récemment été identifiée comme un contributeur majeur dans la pathogenèse du DT2 (Donath et Shoelson, 2011; Hotamisligil, 2006, 2017) et de ses complications (Tsalamandris et al., 2019). Plusieurs cytokines inflammatoires sont maintenant reconnues pour leur rôle dans la progression de la maladie, notamment par le biais d'une altération de la cascade de signalisation de l'insuline (Donath et Shoelson, 2011). De nombreuses études cliniques s'intéressent aux effets thérapeutiques potentiels d'un traitement anti-inflammatoire sur la gestion du DT2, par exemple par une amélioration du contrôle glycémique (Cavelti-Weder et al., 2012; Larsen et al., 2007; Oral et al.,

2017; Ramos-Zavala et al., 2011). Outre les traitements pharmacologiques, l'activité physique (AP) a également été proposée comme avenue thérapeutique. En effet, la pratique régulière d'AP aérobie est corrélée à une amélioration du profil inflammatoire chez les personnes âgées (Monteiro-Junior et al., 2018), les individus en situation d'obésité (Figueiredo, Nunes, Marmett, de Sá et Arbex, 2017; Melo et al., 2017), ainsi que les patients diabétiques (Melo et al., 2017; Pedersen, 2017). L'effet anti-inflammatoire de l'exercice chez ces derniers pourrait, en outre, être accompagné d'une amélioration parallèle de certains paramètres du contrôle glycémique (p. ex. HbA1c) (El-Kader, 2011; Jorge et al., 2011).

L'AP est par ailleurs un des éléments fondamentaux du traitement du DT2, puisqu'elle confère de nombreux bénéfices pour la santé des personnes diabétiques (Chudyk et Petrella, 2011a; Sigal et al., 2018; Snowling et Hopkins, 2006). Selon les dernières recommandations de Diabète Canada, les individus diabétiques devraient cumuler un minimum de 150 minutes d'exercice aérobie continu d'intensité modérée (ECIM) par semaine (Sigal et al., 2018). Cependant, moins du quart des femmes diabétiques atteignent ces recommandations (Zhao, Ford, Li et Balluz, 2011). D'autres modalités d'exercice aérobie sont maintenant proposées dans les recommandations, telles que l'entraînement par intervalles à haute intensité (EIHI) (Sigal et al., 2018). L'EIHI confère de nombreux bénéfices sur la santé des individus diabétiques (p. ex. amélioration du VO_2 pic, amélioration de la composition corporelle) (Curry et al., 2015; Francois et Little, 2015), en plus d'améliorer le profil inflammatoire chez des femmes âgées ayant un syndrome métabolique (Steckling et al., 2019). Comparé à l'ECIM, l'EIHI semble engendrer une augmentation plus importante de la capacité aérobie, améliorer davantage le profil lipidique ainsi que la pression artérielle, et procurer un plus grand plaisir à faire de l'exercice (Bartlett et al., 2011; Weston, Wisløff et Coombes, 2014). Cette modalité, qui demande moins de temps d'entraînement, pourrait pallier en partie la problématique de non-adhérence aux recommandations (Costello, Kafchinski, Vrazel et Sullivan, 2011).

À notre connaissance, les effets d'une intervention en EIHI de faible volume sur le profil inflammatoire de la femme âgée ayant un DT2 n'ont pas encore été étudiés. Ces effets n'ont par ailleurs pas été comparés à ceux engendrés par un programme d'ECIM, approche traditionnellement utilisée. L'étude présentée dans ce mémoire a donc pour but de comparer les effets de 12 semaines d'un EIHI de faible volume à ceux d'un ECIM sur le profil inflammatoire de femmes âgées atteintes d'un DT2.

RECENSION DES ÉCRITS

1. DIABÈTE DE TYPE 2

1.1 Définition et progression de la maladie

Le DT2 est un trouble métabolique qui se caractérise par des hyperglycémies, causées soit par un manque de sensibilité des récepteurs membranaires à l'insuline (résistance à l'insuline), par une sécrétion endocrine insuffisante d'insuline par les cellules β du pancréas (ou îlots β de Langerhans) ou par une combinaison de ces deux facteurs (Hall, 2015; Punthakee, Goldenberg et Katz, 2018a).

Le DT2 n'apparaît pas soudainement, mais fait plutôt partie d'un continuum de dysglycémies qui débute avec un état de résistance à l'insuline et qui évolue généralement sur plusieurs années (Figure 1) (Jameson et De Groot, 2010). Dans les premiers stades de la maladie, une sécrétion accrue d'insuline par les cellules β du pancréas, appelée hyperinsulinémie compensatoire, contrebalance la résistance à l'insuline. Lorsque les cellules β n'arrivent plus à compenser ce phénomène, l'individu atteint développe une intolérance au glucose (prédiabète), puis éventuellement le DT2 (Kahn, Hull et Utzschneider, 2006). Bien que certains individus prédiabétiques puissent, par des modifications de leurs habitudes de vie, revenir à un contrôle glycémique normal, d'autres deviendront rapidement diabétiques tandis que certains maintiendront un état d'intolérance au glucose pendant plusieurs années avant de développer la maladie (George et Alberti, 1998). Le DT2 peut, par ailleurs, survenir jusqu'à plusieurs années avant son diagnostic. Ainsi, on estime que 45,8 % des cas de DT2 sont non diagnostiqués chez l'adulte (Beagley, Guariguata, Weil et Motala, 2014).

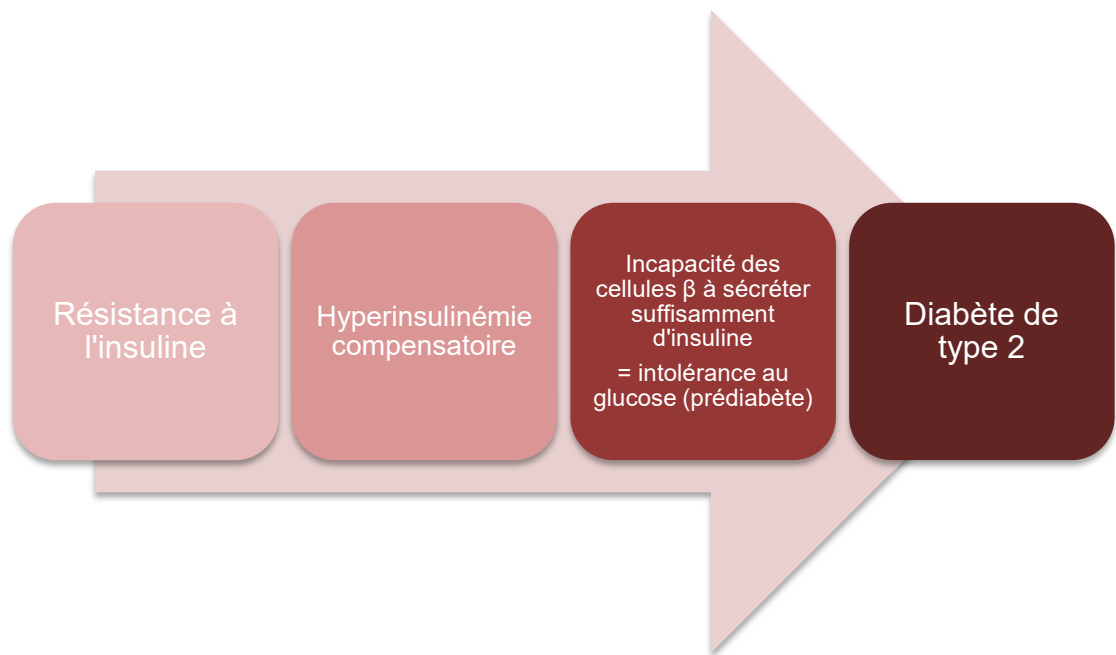


Figure 1. Évolution progressive de la résistance à l'insuline vers le diabète de type 2

Le retard dans le diagnostic du DT2 est problématique puisqu'un mauvais contrôle glycémique à long terme peut engendrer de nombreuses complications micro- (néphropathies, rétinopathies, neuropathies) et macro-vasculaires (p. ex. athérosclérose, maladie artérielle périphérique ou accident vasculaire cérébral) (Brownlee, 2001; Pirart, 1978). En outre, les résultats d'une étude randomisée et contrôlée ont rapporté une augmentation du risque de complications de 28 % pour chaque tranche de 5 ans depuis le diagnostic, ce qui démontre un lien entre la durée de la maladie et le risque de complications (Zoungas et al., 2014). Il importe donc d'identifier et de rapidement prendre en charge les individus atteints du DT2, puisqu'un excellent contrôle glycémique a le potentiel de prévenir le développement de complications et d'ainsi diminuer le risque de mortalité prématurée (Control et Group, 1995; Holman, Paul, Bethel, Matthews et Neil, 2008; Young et al., 2008).

1.2 Diagnostic du diabète de type 2

Des tests de dépistage du DT2 devraient être réalisés tous les 3 ans chez les individus âgés de plus de 40 ans ou ceux considérés comme à risque modéré (Ekoe, Goldenberg et Katz, 2018). Les individus considérés à risque élevé devraient, quant à eux, effectuer des tests de dépistage tous les 6 à 12 mois (Ekoe et al., 2018). Le risque de développer un DT2 doit être calculé avec un système d'évaluation valide chez la population ciblée, comme par exemple, *le questionnaire canadien sur le risque de diabète* ([CANRISK](#)) pour les individus de plus de 40 ans (Ekoe et al., 2018; Robinson, Agarwal et Nerenberg, 2011).

Plusieurs tests de laboratoire peuvent être utilisés pour diagnostiquer le diabète, notamment les mesures de la glycémie à jeun (≥ 7 mmol/L), de l'hémoglobine glyquée ou HbA1c ($\geq 6,5$ %), le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale ou HGPO (≥ 11 mmol/L 2 heures après l'ingestion de 75 g de glucose) et la glycémie à n'importe quel moment de la journée (≥ 11 mmol/L) (Tableau 1) (Punthakee, Goldenberg et Katz, 2018b; Sacks et al., 2011). Pour utiliser l'HbA1c comme critère diagnostique, elle doit être mesurée selon la méthode standardisée du *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) (Little et al., 2001; Punthakee et al., 2018b).

Tableau 1. Critères diagnostiques du diabète de type 2. Tiré des lignes directrices de pratique clinique (2018) pour la prévention et le traitement du diabète au Canada.

Glycémie à jeun (≥ 8 heures)	≥ 7 mmol/L
Hémoglobine glyquée (HbA1c)	$\geq 6,5$ %
Glycémie 2 h après l'ingestion de 75 g de glucose	≥ 11 mmol/L
Glycémie, à tout moment de la journée	≥ 11 mmol/L

En l'absence de symptômes d'hyperglycémie, si le résultat d'un test de dépistage se situe au-dessus des valeurs mentionnées ci-dessus, il est nécessaire d'effectuer un deuxième test de confirmation, lors d'une journée différente, afin de poser un

diagnostic (Punthakee et al., 2018b). Si une personne présente des symptômes d'hyperglycémie (p. ex. polyurie, polydipsie, polyphagie), un seul test est nécessaire pour poser un diagnostic (Inzucchi et Sherwin, 2012; Punthakee et al., 2018b).

1.3 Facteurs de risque du diabète de type 2

Les principaux facteurs de risque du DT2 sont liés aux habitudes de vie. La pratique d'AP et/ou le degré de sédentarité (Aune, Norat, Leitzmann, Tonstad et Vatten, 2015; Patterson et al., 2018) ainsi que la composition corporelle (Kodama et al., 2012) seront vus plus en détail dans les sections 2 et 3 de ce mémoire

La qualité de l'alimentation (Micha et al., 2017) fait partie des facteurs de risque les plus souvent cités, et les interventions nutritionnelles sont fréquemment utilisées dans la gestion de la maladie (Sigal et al., 2018). Une alimentation faible en fibres, mais à teneur élevée en gras saturés et en aliments à indice glycémique élevé¹ est généralement associée à un plus grand risque de développer le DT2 (Bhupathiraju et al., 2014; Jenkins et al., 1981). Selon Bhupathiraju et collaborateurs (2014), l'augmentation du risque pouvant atteindre jusqu'à 50 % chez les individus ayant une alimentation non-équilibrée. En ce qui concerne la qualité du sommeil comme facteur de risque (Reutrakul et Van Cauter, 2018), des études ont montré qu'une restriction du temps de sommeil est associée à une diminution de 16 à 24 % de la sensibilité à l'insuline chez des adultes en bonne santé (Broussard, Ehrmann, Van Cauter, Tasali et Brady, 2012; Spiegel, Leproult et Van Cauter, 1999). Les corrélations entre la durée du sommeil et les dysfonctions du métabolisme du glucose ou le risque de développer le DT2 sont par ailleurs toujours significatives, même après ajustement pour l'indice de masse corporelle (IMC) (Anothaisintawee, Reutrakul, Van Cauter et Thakkinstian, 2016).

¹ L'indice glycémique permet de classer les aliments contenant des glucides en fonction de leur effet sur la glycémie postprandiale.

Des facteurs de risque vasculaire sont également associés au DT2, par exemple une concentration plasmatique de lipoprotéines de haute densité (HDL-Cholestérol) de inférieure à 1 mmol/L chez les hommes ou à $< 1,3$ mmol/L chez les femmes, une concentration plasmatique de triglycérides $\geq 1,7$ mmol/L ainsi qu'une hypertension artérielle de repos ($\geq 140/90$ mm Hg) (Jameson et De Groot, 2010).

Finalement, l'âge représenterait un facteur de risque important, puisque la tolérance au glucose tend à diminuer avec le vieillissement (Chen, Bergman, Pacini et Porte Jr, 1985). Il est cependant difficile de déterminer si cette diminution est liée au vieillissement en tant que tel ou aux changements des habitudes de vie liés à l'âge (p. ex. diminution du niveau d'activité physique, augmentation de la sédentarité et changements de la composition corporelle) (Jameson et De Groot, 2010).

2. MÉTA-INFLAMMATION : DÉFINITION ET IMPLICATIONS DANS LE DIABÈTE DE TYPE 2

2.1 Définition

La méta-inflammation est décrite comme un état inflammatoire chronique de bas grade, déclenché par un déséquilibre métabolique comme, par exemple, un apport énergétique excessif (Hotamisligil, 2006). La méta-inflammation est caractérisée par 1) une production anormale de cytokines (protéines ayant pour fonction de réguler la réponse immunitaire), 2) une augmentation de la quantité de protéines de phase aigüe et 3) l'activation de voies de signalisation propres au phénomène inflammatoire (Wellen et Hotamisligil, 2005). D'un côté, l'objectif du phénomène inflammatoire aigu consiste à éliminer un agent pathogène ou de faire face aux blessures. Il se manifeste généralement par de la rougeur, de la douleur, de l'enflure ainsi que de la fièvre. La méta-inflammation de l'autre côté ne présente aucun avantage du point de vue de la survie, autre que son rôle dans le rétablissement de l'homéostasie, et peut entraîner d'importantes conséquences sur la santé métabolique (Hotamisligil, 2017; Larsen et Henson, 1983). D'ailleurs, il a été démontré que la méta-inflammation contribue au développement de la résistance à l'insuline (RI) (Shoelson, Lee et Goldfine, 2006). L'obésité, souvent à l'origine de la méta-inflammation, est par ailleurs la plus importante cause de RI (Lackey et al., 2016).

2.2 Rôle du tissu adipeux et de l'obésité dans le développement de la méta-inflammation

Le tissu adipeux (TA) peut être une importante source d'inflammation. En effet, le TA est maintenant reconnu comme un tissu endocrinien, qui sécrète notamment des adipokines (p. ex. leptine, adiponectine), des adipocytokines (p. ex. facteur de nécrose tumorale alpha [TNF- α], interleukine-6 [IL-6]) et des chimiokines (p. ex. MCP-1), ayant chacune des propriétés pro- ou anti-inflammatoires (Booth, Magnuson, Fouts et Foster, 2016; Scherer, 2006). Un apport énergétique excessif et prolongé qui mène à une hypertrophie adipocytaire et à l'obésité aura pour conséquence de déclencher une

réponse inflammatoire qui sera, à son tour, à l'origine de nombreuses dysfonctions au niveau des cellules adipeuses (adipocytes), ayant des impacts notamment sur le plan des métabolismes lipidique et glucidique (Guilherme, Virbasius, Puri et Czech, 2008; Osborn et Olefsky, 2012). L'obésité a ainsi le potentiel de moduler non seulement la composition du TA, mais également le phénotype (p. ex. pour les macrophages) de certaines cellules qui le composent (Ouchi, Parker, Lugus et Walsh, 2011).

Trayhurn et collaborateurs ont proposé l'une des premières théories qui relie l'hypertrophie des adipocytes en situation d'obésité et la méta-inflammation, qui repose sur l'hypoxie des cellules adipeuses (Trayhurn, Wang et Wood, 2008). Lorsque le TA subit une expansion rapide, le développement parallèle du réseau de capillaires devient insuffisant pour répondre à la demande en oxygène. Les adipocytes se retrouvent alors en situation d'hypoxie, ce qui modifie le profil inflammatoire du TA et contribue à la mort cellulaire de certains adipocytes (Gealekman et al., 2011; Rupnick et al., 2002). La mort des adipocytes déclenche l'envoi d'un signal chimiotactique, dont le but est de recruter des macrophages de type M1, un type de cellules immunitaires appartenant à la famille des globules blancs (Weisberg et al., 2003; Wellen et Hotamisligil, 2005). Leur rôle consiste à phagocyter les débris cellulaires ; c'est pourquoi on retrouve les macrophages en agrégats autour des adipocytes nécrosés (Cinti et al., 2005). Le TA en situation d'hypertrophie adipocytaire peut être composé de macrophages à plus de 40 %, contre 10 % chez les individus normo-pondéraux (Jameson et De Groot, 2010). En effet, l'accumulation macrophagique est proportionnelle à l'IMC (Weisberg et al., 2003). Par ailleurs, cette accumulation est beaucoup plus importante dans le tissu viscéral que dans le tissu adipeux sous-cutané (Cancello et al., 2006). Le phénotype des macrophages (pro- ou anti-inflammatoire ; M1 ou M2) peut différer en fonction du degré d'obésité (Lumeng, Bodzin et Saltiel, 2007). Les macrophages présents dans le TA en état d'hypertrophie adipocytaire sont en majorité de type M1, c'est-à-dire qu'ils exercent leur rôle dans la clairance des adipocytes nécrosés en sécrétant notamment des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α (Hotamisligil, 2006; Lumeng, Bodzin, et al., 2007;

Lumeng, DeYoung, Bodzin et Saltiel, 2007). Ces cytokines peuvent agir localement ou, lorsqu'elles sont sécrétées en trop grande quantité, être mises en circulation où elles vont jouer un rôle important dans le développement de la RI (Jameson et De Groot, 2010; Lumeng, Deyoung et Saltiel, 2007; Osborn et Olefsky, 2012). Certaines cytokines sécrétées localement (p. ex. MCP-1) vont, quant à elles, servir à recruter davantage de macrophages, donc jouer un rôle dans l'initiation du profil pro-inflammatoire (Kamei et al., 2006).

2.3 Méta-inflammation et diabète de type 2

De nombreuses évidences scientifiques ont établi un lien causal entre certains marqueurs de la méta-inflammation, l'obésité et certaines maladies cardio-métaboliques, notamment le DT2 (Shi, Fan, Su et Yang, 2019; Shoelson et al., 2006). D'une part, ces marqueurs sont impliqués dans divers mécanismes qui affectent le développement de la maladie, que ce soit au niveau de la série d'altérations menant à la résistance à l'insuline ou d'une altération de la sécrétion de l'insuline par les cellules β du pancréas. D'autre part, la présence de méta-inflammation induite par l'hypertrophie adipocytaire favorise un changement de phénotype avec une accumulation de macrophages de type M1 (pro-inflammatoires) au détriment de macrophages de type M2 (anti-inflammatoires). Ce changement favorise des modifications à l'intérieur même du TA qui réduisent l'adipogenèse (et donc contribue à l'hypertrophie adipocytaire), et accroît la réponse inflammatoire (Donath et Shoelson, 2011). Parmi les marqueurs les plus étudiés de la méta-inflammation, on retrouve des adipocytokines pro-inflammatoires tels que le TNF- α et l'IL-6, qui diminuent la production d'adiponectine (adipokine qui améliore la sensibilité à l'insuline), et induisent un état de RI dans les adipocytes, contribuant par le fait même à l'augmentation de la glycémie (Permana, Menge et Reaven, 2006). Il n'est donc pas surprenant que des liens entre les concentrations de certaines cytokines pro-inflammatoires, tels que le TNF- α et l'IL-6, et le risque de développer un DT2 (Liu et al., 2016; Wang et al., 2013) et un mauvais contrôle glycémique (HbA1c) chez des

patients diabétiques (Alzamil, 2020) aient été démontrés. Enfin, cet état pro-inflammatoire dans le TA se caractérise aussi par une augmentation des concentrations de certaines chimiokines², comme le *Monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) (Gerhardt, Romero, Canello, Camoin et Strosberg, 2001), qui sont impliquées dans le recrutement de macrophages de type M1, et donc dans la promotion de la méta-inflammation.

2.3.1 *Lien entre les adipocytokines, les chimiokines et la résistance à l'insuline*

Chez les humains, deux groupes de recherche indépendants ont observé une relation positive entre la surexpression du TNF- α dans le TA sous-cutané de personnes en situation d'obésité et le développement de la RI (Hotamisligil, Arner, Caro, Atkinson et Spiegelman, 1995; Kern et al., 1995). Plus précisément, le rôle du TNF- α dans le développement de la RI pourrait s'expliquer partiellement par deux phénomènes qui affectent le transport du glucose. D'une part, une augmentation des niveaux plasmatiques de TNF- α induirait une régulation à la baisse de l'expression de GLUT-4 dans les adipocytes et les myocytes ainsi qu'une diminution de la phosphorylation de l'IRS-1, protéine impliquée dans la voie de signalisation de l'insuline (Hotamisligil, Murray, Choy et Spiegelman, 1994; Hotamisligil, Shargill et Spiegelman, 1993; Moller, 2000), ce qui limiterait l'action de cette hormone. D'autre part, il a été démontré que le TNF- α favorise une augmentation de la lipolyse, qui pourrait contribuer au phénomène de lipotoxicité³, et augmenter la RI aux niveaux musculaire et hépatique (Belfort et al., 2005; Langin et Arner, 2006; Morigny, Houssier, Mouisel et Langin, 2016).

Quant à l'IL-6 originaire du TA, qui représente entre 15-30 % de l'IL-6 en circulation au repos, elle interfère dans la cascade de signalisation de l'insuline,

² Les chimiokines sont des types de cytokines qui présentent un pouvoir attractif sur certaines cellules immunitaires (p. ex. monocytes) à des sites d'infection ou d'inflammation.

³ La lipotoxicité se définit comme l'ensemble des effets délétères associés à une accumulation de lipides dans les tissus non-adipeux (p. ex. muscles, foie) (van Herpen et Schrauwen-Hinderling, 2008).

notamment par une inhibition de la transcription du gène IRS-1 et GLUT-4 dans des lignées cellulaires 3T3-L1 (Mohamed-Ali et al., 1997; Rotter, Nagaev et Smith, 2003). Néanmoins, le rôle exact de l'IL-6 dans le développement du DT2 demeure, pour la majeure partie, inconnu. Parmi les interleukines produites par le TA et impliquées dans le développement du DT2, l'IL-8, l'IL-1 β , et l'IL-1ra ont aussi fait l'objet de plusieurs études. De façon générale, comme l'IL-6, l'IL-8 et l'IL-1 β sont toutes deux impliquées dans l'inhibition de l'action de l'insuline, notamment par l'inhibition de protéines de signalisation (p. ex. Akt ou IRS-1) (Jager, Grémeaux, Cormont, Le Marchand-Brustel et Tanti, 2007; Kobashi et al., 2009) et de transport du glucose (GLUT-4) (Gao et al., 2014). De plus, il a aussi été démontré que l'IL-1 β inhibe la fonction des cellules β du pancréas (Donath et Shoelson, 2011). Comme les concentrations d'IL-1ra en circulation dépendent de celles de l'IL-1 β (Arend, 2002; Dinarello, 2011), les concentrations plasmatiques d'IL-1ra tendent à augmenter avec le risque et l'incidence du DT2 (Carstensen et al., 2010; Luotola et al., 2011; Salomaa et al., 2010). L'augmentation rapide des concentrations d'IL-1ra chez les individus prédiabétiques corrèle par ailleurs avec la diminution de la sensibilité à l'insuline (Carstensen et al., 2010). Il importe, cependant, de rappeler que ces données sont peut-être simplement le reflet d'un mécanisme anti-inflammatoire insuffisant pour contrecarrer la hausse d'IL-1 β et qu'il n'existe aucun rapport causal entre l'augmentation des concentrations plasmatiques d'IL-1ra et l'incidence du DT2 (Dinarello, 2009). Néanmoins, des études cliniques ont observé que l'administration de manière exogène d'IL-1ra entraîne une réduction de l'inflammation de bas grade et une amélioration du contrôle glycémique (HbA1c) (Kataria, Ellervik et Mandrup-Poulsen, 2019; Larsen et al., 2009).

Alors que de nombreuses adipocytokines pro-inflammatoires ont été étudiées pour mieux comprendre leur rôle dans la pathogenèse du DT2, l'IL-10, une adipocytokine anti-inflammatoire (Sabat et al., 2010), a aussi fait l'objet de plusieurs études. Parmi les diverses fonctions de cette adipocytokine, Hong et collaborateurs ont observé que l'IL-10 améliore la sensibilité à l'insuline chez le modèle animal, en plus d'avoir

certaines autres effets protecteurs, comme une diminution de l'infiltration de macrophages dans le muscle, ainsi qu'une régulation de la sécrétion d'autres adipocytokines pro-inflammatoires (p. ex. TNF- α) (Chan et al., 2012; Hong et al., 2009). La capacité de production d'IL-10 étant diminuée chez les individus diabétiques ou ayant un syndrome métabolique (van Exel et al., 2002), ses effets protecteurs sont également réduits. Enfin, la sensibilité aux effets de l'IL-10 serait diminuée chez les individus diabétiques (Barry et al., 2016), réduisant d'autant plus la capacité de ces derniers à contre-réguler la méta-inflammation.

Depuis plusieurs années, il est connu que MCP-1 est surexprimé dans le TA en contexte de méta-inflammation chez les individus en situation d'obésité, en plus d'avoir été associé au développement de la RI (Sartipy et Loskutoff, 2003). En effet, il a été démontré que le MCP-1 produit par le TA pourrait être un acteur clé dans le dialogue entre le TA et le muscle squelettique, et serait impliqué dans l'altération de la voie de signalisation de l'insuline dans le muscle (Sell, Dietze-Schroeder, Kaiser et Eckel, 2006). Ceci est donc cohérent avec le fait que les concentrations plasmatiques de MCP-1 sont considérablement plus élevées chez les individus diabétiques (Piemonti et al., 2009).

Dans son ensemble, la méta-inflammation semble agir particulièrement sur la voie de signalisation de l'insuline et la fonction des cellules β du pancréas. Il est donc évident que des approches favorisant une réduction de cette méta-inflammation ont le potentiel d'améliorer l'état de santé métabolique, mais plus particulièrement la sensibilité à l'insuline.

3. EXERCICE, MÉTA-INFLAMMATION ET DIABÈTE DE TYPE 2

3.1 Prise en charge du diabète de type 2 : rôle de l'exercice

Il est maintenant reconnu que l'inactivité physique (Booth, Roberts et Laye) et la sédentarité (Falconer et al., 2014; Kataria et al., 2019) contribuent au risque de développer un DT2, notamment par une altération du profil inflammatoire chez les individus diabétiques. L'AP est une des pierres angulaires du traitement du DT2 et fait partie des lignes directrices de pratique clinique au Canada et aux États-Unis pour la prise en charge du DT2 (Colberg et al., 2016; Sigal et al., 2018). Une pratique régulière d'exercice chez la personne diabétique permettrait notamment d'améliorer la glycémie à jeun, le contrôle glycémique et de diminuer le risque de certaines complications microvasculaires liées au DT2, telles que les rétinopathies (Boniol, Dragomir, Autier et Boyle, 2017; Boulé, Haddad, Kenny, Wells et Sigal, 2001; Ren et al., 2019; Way, Hackett, Baker et Johnson, 2016) ou les dyslipidémies et l'hypertension (Kelley et Kelley, 2007; Narayanan et al., 2017; Park, Kim et Lee, 2020; Qiu et al., 2018). La pratique d'exercice pourrait également contribuer à l'amélioration de certains paramètres de la composition corporelle, par exemple en diminuant la circonférence de la taille ou la quantité de TA ectopique qui est considérée comme une importante source d'inflammation (Chudyk et Petrella, 2011b; Sabag et al., 2016).

La prise en charge du DT2 par l'exercice pourrait finalement permettre de limiter les risques associés à la polypharmacie (≥ 5 médicaments/jour) chez certains individus (Al-Musawe, Martins, Raposo et Torre, 2019). Il existerait en effet une corrélation entre la quantité d'exercice pratiquée et les probabilités de cesser une médication hypoglycémiante chez les individus ayant un DT2 (MacDonald et al., 2020).

3.2 Recommandations en matière d'activité physique : le rôle de l'exercice aérobie

Selon les recommandations de Diabète Canada, les individus diabétiques devraient cumuler un minimum de 150 minutes d'exercice aérobie d'intensité modérée (Sigal et al., 2018). Afin d'être le plus efficace possible, le programme d'intervention devrait également inclure d'autres aspects d'un mode de vie sain tels que les habitudes alimentaires, en adoptant, par exemple, une diète à faible indice glycémique (FIG) (Schwingshackl, Chaimani, Hoffmann, Schwedhelm et Boeing, 2018; Zhang et al., 2020).

Depuis 2018, les lignes directrices mentionnent aussi l'EIHI comme modalité d'entraînement aérobie ayant des effets bénéfiques dans la prise en charge du DT2 (Sigal et al., 2018). Cette recommandation se base sur les études réalisées dans les dernières années et qui suggèrent que l'EIHI serait une intervention efficace, car elle produirait des bénéfices similaires à l'ECIM pour un temps d'entraînement réduit. En effet, selon certaines études, l'EIHI favoriserait une amélioration accrue de la capacité aérobie ($\text{VO}_2 \text{ pic}$), du profil lipidique et de la pression artérielle (Bartlett et al., 2011; Weston et al., 2014). Les résultats d'une récente méta-analyse rapportent par ailleurs que l'EIHI serait sécuritaire et ne présenterait pas davantage de risque cardiovasculaire que l'ECIM (Price, Gordon, Bird et Benson, 2020).

Enfin, il ne faut pas oublier que le choix de la modalité d'exercice aérobie devrait se baser non seulement sur ses effets potentiels sur la santé, mais également sur les bénéfices cliniques visés par l'intervention, les préférences du patient, ses limitations ou comorbidités et sur la disponibilité des ressources (Forbes, Plotnikoff, Courneya et Boulé, 2010; Hansen, Dendale, van Loon et Meeusen, 2010). Le taux d'adhérence à l'intervention serait, par ailleurs, similaire entre les deux modalités d'entraînement chez les patients en situation d'obésité, souffrant d'un syndrome métabolique ou du DT2 (Jabardo-Camprubí, Donat-Roca, Sitjà-Rabert, Milà-Villarroel et Bort-Roig, 2020).

3.3 Entraînement aérobie continu d'intensité modérée (ECIM) et méta-inflammation

Les effets d'un programme d'ECIM sur le profil inflammatoire dépendent de plusieurs facteurs, dont les marqueurs étudiés, le volume d'entraînement, ainsi que les changements concomitants de la composition corporelle. La littérature est par ailleurs limitée en ce qui concerne l'exercice et l'inflammation en contexte de DT2. La plus récente méta-analyse fait état de 14 études et ne s'intéresse qu'à quelques-uns des principaux marqueurs inflammatoires en lien avec le DT2, c'est-à-dire l'IL-6, la CRP, l'adiponectine, la leptine ainsi que la résistine (Hayashino et al., 2014). Parmi ces marqueurs, seules la CRP et l'IL-6 plasmatiques diminuent de façon significative après un programme d'ECIM (Hayashino et al., 2014).

Certains auteurs suggèrent qu'une perte de poids est nécessaire afin d'observer un changement au niveau du profil inflammatoire (Giannopoulou et al., 2005; You, Berman, Ryan et Nicklas, 2004), tandis que d'autres observent une diminution significative des concentrations plasmatiques de certains marqueurs, indépendamment d'un changement de la composition corporelle (Dekker et al., 2007; Hickey et al., 1997; Kadoglou et al., 2007; Koh et Park, 2017; Seufert et al., 1999). Cette corrélation varie d'un marqueur à l'autre. Par exemple, l'adiponectine semble fortement interreliée avec la composition corporelle dans la majorité des cas (Boudou, Sobngwi, Mauvais-Jarvis, Vexiau et Gautier, 2003; Giannopoulou et al., 2005; Hulver et al., 2002; Yokoyama et al., 2004), bien que certaines études rapportent le contraire (Hulver et al., 2002).

Les améliorations du profil inflammatoire observées en réponse à des ECIM de 12 semaines sont souvent accompagnées d'une amélioration du contrôle glycémique (HbA1c) et de la résistance à l'insuline (HOMA-IR) (Abd El-Kader, Gari et Salah El-Den, 2013; Choi et al., 2012; Schulze, Rimm, Shai, Rifai et Hu, 2004), bien que ce ne soit pas toujours le cas (Hulver et al., 2002). Ces résultats dépendent encore une fois des marqueurs étudiés et probablement de l'hétérogénéité de la population ciblée.

L'intensité de l'exercice pourrait influencer les résultats. En effet, Arsenault et collaborateurs n'ont observé aucun changement du profil inflammatoire avec un entraînement à 50 % du VO₂ max, et ce, pour différentes durées d'entraînement chez un groupe de femmes post-ménopausées, en surpoids ou en situation d'obésité (Arsenault et al., 2009). A contrario, El-Kader et collaborateurs, ont quant à eux, comparé les effets de deux intensités d'ECIM et sont arrivés à la conclusion que l'intensité semble influencer l'ampleur des changements du profil inflammatoire, les changements les plus importants étant observés avec les intensités les plus élevées (Abd El-Kader, Gari et El-Den, 2013). Ces résultats semblent donc suggérer qu'une certaine intensité soit nécessaire pour induire des changements sur le plan de la méta-inflammation. Cependant, réaliser des programmes d'entraînement aérobic continu à haute intensité représente un défi important pour des populations inactives qui présentent des pathologies telles que le DT2. C'est dans ce contexte que les études portant sur l'EIHI ont commencé à émerger au cours des dernières années.

3.4 Entraînement par intervalles à haute intensité (EIHI) et méta-inflammation

La littérature concernant l'effet d'un programme d'EIHI sur le profil inflammatoire des individus diabétiques est quasi inexistante. Les données disponibles proviennent donc d'études chez des individus qui ont un profil se rapprochant de notre population d'intérêt, mais sans diagnostic de DT2.

Alors que Steckling et collaborateurs ont observé une amélioration du profil inflammatoire chez des femmes post-ménopausées avec un syndrome métabolique, après 12 semaines d'EIHI (4 x 4 min à 90 % fréquence cardiaque maximale) (Steckling et al., 2019), d'autres n'observent pas ces résultats (Gerosa-Neto et al. 2016). Plus précisément, Steckling et coll. ont observé une diminution significative des concentrations plasmatiques de résistine, de leptine, d'IL-6 et de TNF- α , parallèlement à une augmentation de celles d'IL-10 (Steckling et al., 2019). Cependant, avec un protocole relativement similaire, Gerosa-Neto et coll., n'observaient qu'une diminution

des concentrations plasmatiques d'IL-6 (Gerosa-Neto et al., 2016). Bien que ces résultats puissent paraître contradictoires, les populations étaient assez différentes avec notamment la présence d'altérations métaboliques seulement dans l'étude de Steckling et collaborateurs, ce qui laisse penser que la présence de troubles métaboliques, et donc de méta-inflammation, est nécessaire pour observer des changements importants.

Bien qu'il soit visiblement efficace pour améliorer certains paramètres du profil inflammatoire, ce protocole d'EIHI ne répond pas à l'argument généralement évoqué pour favoriser l'EIHI, soit le manque de temps disponible pour l'entraînement (Gillen et Gibala, 2014). Par ailleurs, il est justifié de se questionner à savoir si les effets observés sont principalement liés à l'intensité ou au volume de l'intervention puisque ces études ont évalué des programmes d'EIHI d'une durée de 43 minutes. Enfin, l'utilisation d'une prescription effectuée à partir du pourcentage de la fréquence cardiaque maximale présente des limites comparativement au pourcentage de la fréquence cardiaque de réserve, puisque ce premier ne place pas les individus à une intensité équivalente au-dessus des niveaux de repos.

3.4.1 EIHI de faible volume et méta-inflammation

Bien qu'il n'existe pas de consensus sur la définition, l'EIHI de faible volume est défini comme un protocole d'EIHI dans lequel le temps total accumulé à haute intensité ne dépasse pas 10 minutes par séance (Weston et al., 2014). Ce type d'approche vise à cumuler 75 minutes d'entraînement aérobie par semaine et d'en tirer des bénéfices similaires à ceux obtenus en réponse à 150 minutes par semaine d'ECIM. Malheureusement, en ce qui concerne la disponibilité des données, la même problématique se pose qu'avec l'EIHI ou l'ECIM; c'est-à-dire qu'il est nécessaire de s'intéresser aux résultats d'études effectuées chez d'autres populations afin d'émettre des hypothèses quant à ses effets potentiels.

À notre connaissance, il n'existe que deux études effectuées auprès des individus diabétiques et ciblant les cytokines considérées comme étant impliquées dans le développement du DT2. Lorsqu'on analyse les résultats de ces études, il semble qu'un programme d'EIHI de faible volume de 10 à 24 semaines permet de diminuer significativement les concentrations plasmatiques d'IL-6, de TNF- α , de résistine, de leptine (Asle Mohammadi Zadeh, Kargarfard, Marandi et Habibi, 2018), et de MCP-1 (Banitalebi, Faramarzi et Nasiri, 2018). Ces changements sont par ailleurs accompagnés d'une amélioration de la composition corporelle et du profil glycémique (Asle Mohammadi Zadeh et al., 2018).

En ce qui concerne les études menées auprès de femmes post-ménopausées en situation d'obésité, les résultats sont plus mitigés. D'un côté, Nunes et collaborateurs affirment que les changements du profil inflammatoire seraient dépendants des changements de la composition corporelle, plus particulièrement au niveau du TA viscéral (Nunes et al., 2019). De leur côté, Henke et collaborateurs ont observé une amélioration du profil inflammatoire (diminution des concentrations plasmatiques d'IL-6, en plus d'une augmentation des concentrations d'IL-1 α et d'IL-10) sans changement de la composition corporelle à la suite d'une intervention de 4 semaines (Henke et al., 2018). Les deux études proposaient un protocole semblable, c'est-à-dire 10 intervalles d'une minute à 80-90 % de la fréquence cardiaque maximale. Cependant, il est important de noter que Henke et collaborateurs (2018) ont mesuré la composition corporelle avec la méthode des plis cutanés, empêchant l'estimation du TA viscéral contrairement à Nunes et collaborateurs qui ont estimé le TA viscéral avec l'absorptiométrie bi-photonique à rayon X (DXA). Par ailleurs, il est possible d'émettre l'hypothèse que la présence d'obésité n'est pas suffisante pour supposer la présence de méta-inflammation. En effet, l'absence d'altérations métaboliques, et possiblement d'hypertrophie adipocytaire, pourrait mener à un état inflammatoire normal qu'il serait difficile de moduler. Il est donc essentiel de réaliser de plus amples études afin de mieux comprendre les facteurs associés à l'amélioration de la méta-inflammation.

4. PROBLÉMATIQUE ET QUESTION DE RECHERCHE

De nombreuses études scientifiques ont établi une association entre certains marqueurs de la méta-inflammation, le DT2 et les complications qui y sont associées. Parmi les interventions proposées, l'ECIM et l'EIHI auraient le potentiel d'avoir à la fois des effets bénéfiques directs sur la prise en charge du DT2, en plus d'améliorer le profil inflammatoire par une régulation des adipocytokines considérées comme étant impliquées dans le développement et la progression de la maladie. Bien que certaines études rapportent des résultats prometteurs, les preuves demeurent insuffisantes, particulièrement chez les femmes âgées atteintes d'un DT2. Considérant que ces femmes sont plus à risque de développer des complications liées au DT2 (p. ex. infarctus du myocarde), qu'elles répondent moins bien aux traitements pharmacologiques et qu'elles sont moins susceptibles d'adhérer aux recommandations traditionnelles en exercice, il importe d'explorer les différentes avenues thérapeutiques. Cependant, aucune étude n'a comparé les effets de ces modalités d'exercice sur les concentrations plasmatiques d'adipocytokines impliquées dans le développement du DT2 chez notre population d'intérêt.

5. OBJECTIF ET HYPOTHÈSE

L'objectif de cette étude est de comparer les effets de 12 semaines d'un programme d'EIHI à faible volume à ceux d'un programme d'ECIM sur les concentrations plasmatiques d'adipocytokines pro- et anti-inflammatoires impliquées dans le développement du DT2 et des complications macrovasculaires associées chez des femmes âgées ayant un DT2. Sur la base des quelques résultats disponibles dans la littérature, nous émettons l'hypothèse selon laquelle les deux programmes d'exercices auront des effets comparables sur les concentrations plasmatiques des cytokines pro- et anti-inflammatoires impliquées dans le développement du DT2 et des complications associées.

MÉTHODOLOGIE

1. DEVIS ET PROTOCOLE DE RECHERCHE

Cette étude est un essai randomisé en groupes parallèles réalisé avec des femmes âgées (60-75 ans) ayant reçu un diagnostic de DT2. À la suite des évaluations initiales, les participantes ont été randomisées dans l'un des deux groupes suivants : 1) entraînement aérobie continu d'intensité modérée (ECIM), ou 2) entraînement par intervalles à haute intensité de faible volume (EIHI). Le recrutement des participantes s'est effectué par la centrale de recrutement (Nabû) du Centre de recherche sur le vieillissement (CdRV), ainsi que par le biais de présentations dans divers organismes communautaires de la région de Sherbrooke (p. ex. Diabète Estrie). Au total, 148 femmes ont été contactées par téléphone afin de les informer de leur potentielle admissibilité ainsi que pour passer une première entrevue de sélection basée sur un formulaire téléphonique comprenant les principaux critères d'inclusion et d'exclusion. À la suite de ce premier contact, les femmes admissibles et souhaitant participer au projet ont été invitées au CdRV pour une première rencontre lors de laquelle le formulaire d'information et de consentement (FIC) était présenté. Bien que plusieurs évaluations aient été effectuées dans le cadre de cette étude dont l'objectif principal était de comparer les effets de ces deux programmes d'entraînement sur le contrôle glycémique, seules les variables pertinentes dans le cadre de ce mémoire sont présentées.

Une première rencontre d'évaluation (V1) était planifiée dans les semaines suivant la rencontre téléphonique, afin de faire signer le FIC et d'effectuer les premiers tests. Lors de cette visite, un prélèvement sanguin à jeun était effectué pour déterminer le profil métabolique (HbA1c, glucose, insuline) et le profil inflammatoire (IL-6, IL-8, IL-1 β , IL-1ra, IL-10 TNF- α , MCP-1). Par la suite, la composition corporelle (masse grasse, masse maigre et tissu adipeux viscéral; iDXA) ainsi que la fréquence cardiaque au repos étaient mesurées et le niveau d'AP évalué (questionnaire). À l'issue de cette rencontre, un journal alimentaire de 3 jours était fourni avec une balance alimentaire

afin d'évaluer les habitudes alimentaires. Finalement, un accéléromètre était installé afin d'estimer la dépense énergétique.

Après minimalement 7 jours, une deuxième rencontre d'évaluation (V2) était réalisée afin d'évaluer la capacité cardiorespiratoire maximale grâce à un test à l'effort progressif maximal sur tapis roulant (*Boston State University/Bruce ramp protocol*). Le test était réalisé avec la mesure des échanges gazeux et un électrocardiogramme à 12 dérivations afin d'obtenir l'autorisation médicale à la pratique d'exercices. Les résultats de ce test ont servi pour obtenir l'autorisation médicale à participer à l'intervention et ont été utilisés pour la prescription des intensités d'exercice.

Une troisième rencontre d'évaluation (V3) était finalement prévue au minimum 48 heures après la V2 afin de réaliser divers tests de capacité physique (données non présentées dans ce mémoire). Lors de cette troisième rencontre, les participantes rencontraient également une nutritionniste afin de recevoir des conseils nutritionnels et de s'assurer qu'elles connaissaient les principes de l'alimentation à faible indice glycémique (FIG). Les trois visites ont été répétées, dans le même ordre, après les 12 semaines d'intervention, à l'exception de la rencontre avec la nutritionniste.

2. PARTICIPANTES

Au total, 37 femmes âgées de 60 à 75 ans ayant un diagnostic de DT2, non-fumeuses, avec une consommation d'alcool faible ou nulle (≤ 15 g éthanol/jour = 1 consommation alcoolisée/jour) et physiquement inactives (≤ 75 minutes d'AP planifiées et structurées par semaine dans les 12 derniers mois) ont été recrutées pour participer au projet. De ce nombre, 8 femmes ont été exclues à cause du dévoilement d'un critère d'exclusion dans les premières visites ($n=6$) ou parce qu'elles ont décliné l'offre de participation ($n=2$). Finalement, il y a eu un abandon dans le groupe EIH de faible volume. Un total de 28 femmes a donc complété l'intervention.

Les critères d'exclusion étaient : 1) insulinothérapie, 2) thérapie hormonale de remplacement dans les 3 dernières années, 3) poids instable dans les 6 derniers mois (variations de ± 3 kg), 4) hypertension artérielle non contrôlée ($\geq 160/90$ mm Hg au repos avec ou sans traitement pharmacologique), 5) profil lipidique non contrôlé (cholestérol total > 8 mmol/L ; triglycérides > 10 mmol/L ; LDL-C > 4 mmol/L; avec ou sans traitement pharmacologique), 6) maladie coronarienne sans revascularisation, maladie artérielle périphérique, thrombose veineuse, embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral ou cancer (excepté cancer de la thyroïde ou de la peau) dans les 3 dernières années, 7) diagnostic de complications liées au DT2 (néphropathie, rétinopathie ou neuropathie), 8) limitations orthopédiques ou autres contre-indications à la pratique d'AP, 9) intervention chirurgicale prévue pendant l'intervention, 10) plus de 3 médicaments différents pour un même problème métabolique.

Les 28 femmes ayant complété l'intervention ont été randomisées dans le groupe EIHI de faible volume (n =15) ou dans le groupe ECIM (n =14). Les données inflammatoires étaient disponibles pour un total de 19 femmes (EIHI de faible volume [n =10]; ECIM [n =9]). Ce sont donc 19 participantes qui ont été incluses dans les analyses du présent mémoire.

3. INTERVENTIONS

À la suite des évaluations pré-intervention, les participantes étaient randomisées et invitées à commencer l'entraînement pour une durée de 12 semaines, à raison de 3 séances supervisées par semaine (les lundi, mercredi et vendredi en matinée, entre 8 : 00 et 11 : 00) sur un tapis roulant (Life Fitness, Club Series, Brunswick Corporation, Lake Forest, États-Unis) au centre d'entraînement du CdRV dédié à la recherche. Tous les entraînements ont été supervisés par un(e) kinésologue et/ou par un(e) stagiaire en kinésiologie formé(e) pour le projet. Afin d'éviter tout biais de contamination, les séances d'entraînement des deux groupes (ECIM ou EIHI de faible volume) se déroulaient sur des plages horaires différentes.

Le calcul de l'intensité de l'exercice prescrite (FC cible) s'est effectué en deux étapes, à partir de la fréquence cardiaque de réserve ($FC_{RÉSERVE}$). La première étape fut de calculer la $FC_{RÉSERVE}$ à partir de la fréquence cardiaque maximale (FC_{MAX}) atteinte lors du test à l'effort (V2) et de la fréquence cardiaque de repos (FC_{REPOS}) mesurée lors du test de calorimétrie indirecte (V1) selon la formule suivante :

$$FC_{RÉSERVE} = FC_{MAX} - FC_{REPOS}$$

La deuxième étape fut de calculer chaque FC cible à partir de la $FC_{RÉSERVE}$ et de l'intensité visée (en pourcentage), selon la formule de Karvonen (Karvonen, Kentala et Mustala, 1957) :

$$FC_{cible} = (FC_{RÉSERVE} \times \% \text{ INTENSITÉ}) + FC_{REPOS}$$

Afin de s'assurer de l'atteinte des cibles en temps réel, la FC lors des entraînements fut mesurée à l'aide d'un capteur de FC (Polar H7 Bluetooth Smart Chest Belt, 2428, Kempele, Finlande) et enregistrée dans l'application Polar Team (Polar, Kempele, Finlande).

Pour garantir la sécurité des participantes, la glycémie capillaire (Accu-Check, Basel, Suisse) ainsi que la pression artérielle (ADC Diagnostix 703, American Diagnostic Corporation, Long Island, États-Unis) ont été enregistrées avant et après chaque séance d'entraînement. L'entraînement pouvait débuter si la pression artérielle après un repos de 5 min était < 160/90 mm Hg et si la glycémie se situait entre 5 et 16,7 mmol/L (voir Tableau 2, ci-dessous) (Sigal et al., 2018). Ces pratiques sont celles réalisées dans le programme de réadaptation cardiopulmonaire du CIUSSS de l'Estrie – CHUS.

Tableau 2. Procédures concernant la glycémie et la pression artérielle lors des entraînements

Situation problématique	Procédure
Glycémie capillaire < 5 mmol/L	<ul style="list-style-type: none"> - Donner une collation à la participante (200 ml de jus de fruits et 15 g de fromage cheddar 2 %). - Attendre 15 minutes, puis reprendre la glycémie. - Si la glycémie est > 5 mmol/L, débiter l'entraînement.
Glycémie capillaire > 16,7 mmol/L	<ul style="list-style-type: none"> - Évaluation de la présence de symptômes d'hyperglycémie sévère⁴. - En l'absence de symptômes, commencer l'entraînement avec une intensité plus légère (maintenir une surveillance accrue et s'assurer d'une bonne hydratation pendant l'entraînement).
Pression artérielle > 180/90 mm Hg	<ul style="list-style-type: none"> - En l'absence de symptômes, attendre 15 minutes puis reprendre une mesure. - Si diminution sous 180/90 mm Hg, commencer l'entraînement et monitorer pendant l'effort.

3.1 Entraînement par intervalles à haute intensité (EIHI) de faible volume

Les séances d'EIHI (Figure 2) étaient d'une durée totale de 25 minutes et comprenaient un échauffement, l'entraînement, ainsi qu'un retour au calme. Les 12 semaines d'intervention débutaient par une période d'adaptation de quatre semaines, pendant laquelle l'intensité augmentait de manière progressive (protocole d'entraînement disponible en annexe). Les intensités prescrites pour l'EIHI à la fin de cette période d'adaptation et pour les 8 semaines suivantes étaient :

- Échauffement : 2 minutes à 55 % de la FC_{RÉSERVE} suivi d'une minute à 70 % de la FC_{RÉSERVE}, pour un total de 3 minutes.
- Entraînement : 6 intervalles à haute intensité d'une minute à 90 % de la FC_{RÉSERVE} suivis d'un repos actif de 2 minutes à 45 % de la FC_{RÉSERVE}. Deux minutes de repos supplémentaires (45 % de la FC_{RÉSERVE}) étaient

⁴ Les symptômes d'hyperglycémie sévère incluent : soif intense, nausée, fatigue extrême, vision floue ou maux de tête (Sigal et al., 2018).

allouées entre les 3^e et 4^e intervalles. La durée totale du corps de l'entraînement était de 20 minutes.

- Retour au calme : 2 minutes de retour au calme à 40 % de la FC_{RÉSERVE} mettaient fin à la séance.

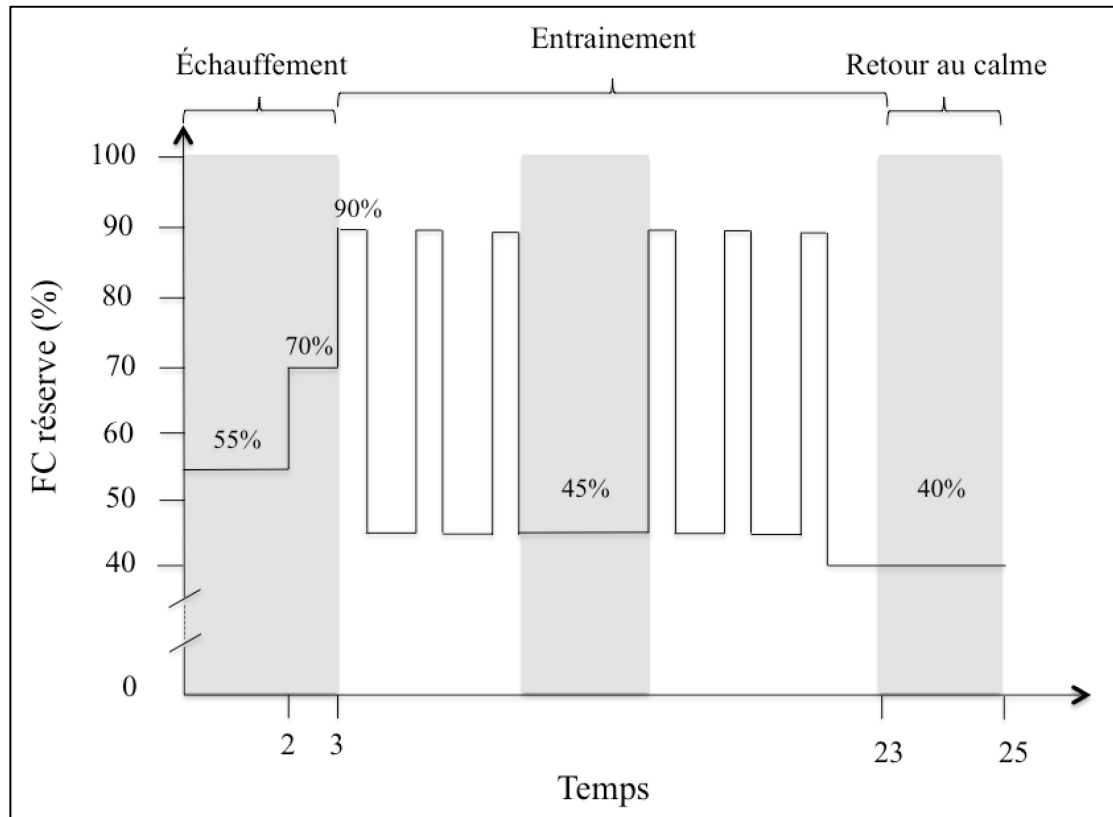


Figure 2. Protocole d'EIHI

Le protocole d'EIHI a été élaboré afin que sa durée, ainsi que la charge de travail, soit équivalente à la moitié de celle du protocole d'ECIM. La marche sur tapis roulant a été sélectionnée puisque ce type d'activité s'avère la plus appréciée chez les personnes âgées (Amireault, Baier et Spencer, 2018). Par ailleurs, Maillard et collaborateurs (2018) ont démontré que les protocoles de marche ont un impact plus important sur la masse grasse viscérale (MGV) que les protocoles sur ergocycle, ce qui

pourrait influencer les résultats présentés dans ce mémoire, lorsqu'on tient en compte de la relation entre l'inflammation et la MGV.

3.2 Entraînement aérobic continu à intensité modérée (ECIM)

Les séances d'ECIM, d'une durée totale de 50 minutes, comprenaient un échauffement de 2 min à 45 % de la FC_{RÉSERVE}, 45 min d'exercice aérobic à 60 % de la FC_{RÉSERVE} ainsi qu'un retour au calme de 3 min à 40 % de la FC_{RÉSERVE} (Figure 3). Contrairement au protocole d'EIHI, les intensités de l'ECIM sont restées les mêmes tout au long des 12 semaines d'intervention.

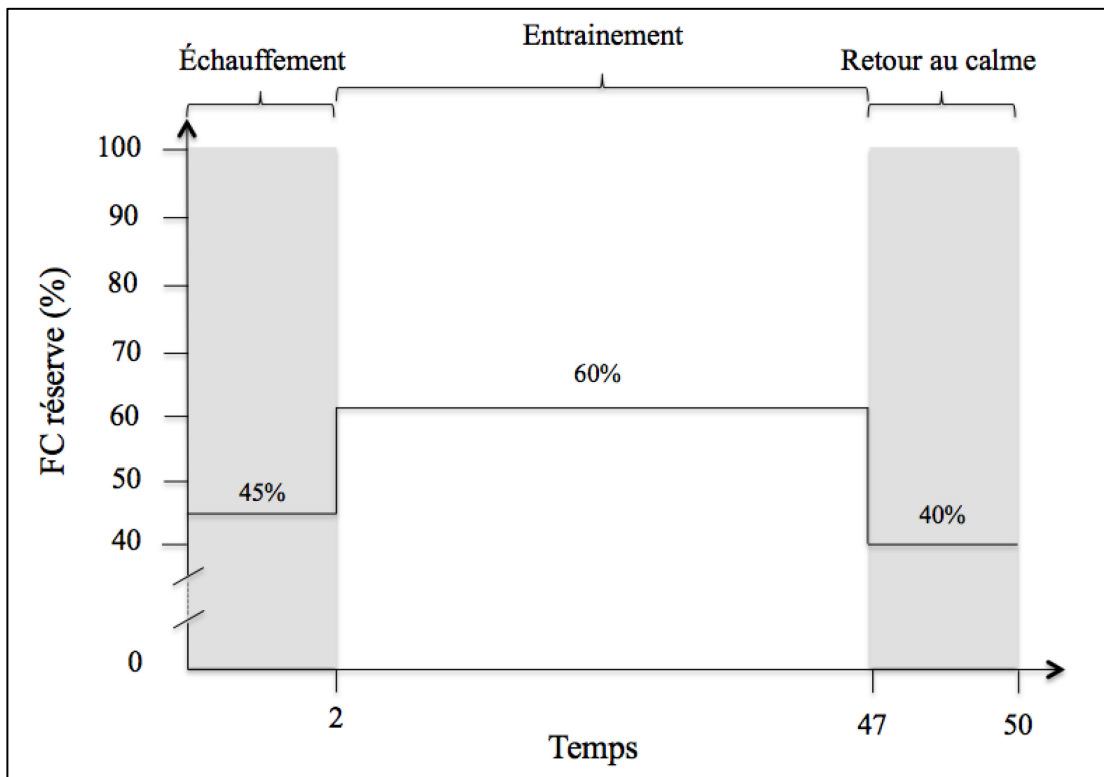


Figure 3. Protocole d'ECIM

4 VARIABLES D'INTÉRÊT ET MÉTHODES DE MESURE

4.1 Profil inflammatoire

Lors de la première visite d'évaluation, une infirmière de recherche expérimentée a réalisé un prélèvement sanguin dans la fosse ante-cubitale du bras de chaque participante. Les participantes avaient préalablement reçu l'instruction d'être à jeun depuis 12 heures avant le prélèvement, sans limiter l'apport d'eau. Le même prélèvement fut réalisé lors de la visite post-intervention, un minimum de 72 heures suivant la dernière séance d'intervention afin d'éviter les effets aigus de l'exercice. Au total, 8 mL furent prélevés lors de chacune des visites pour l'analyse du profil inflammatoire. Des tubes contenant un anticoagulant (EDTA) ont été utilisés lors de la collecte. Le sang a par la suite été centrifugé pendant 10 minutes à une température de 4 °C à 1000 x g (RCF). Le plasma recueilli a finalement été transféré dans des tubes de micro-centrifugation puis placé dans un congélateur à -80 °C jusqu'aux analyses.

Les analyses inflammatoires (Tableau 3) (IL-8, IL-15, MCP-1, TNF- α , IL-10, IL-1ra, IL-1 β , IL-6) ont été réalisées au laboratoire du CdRV (Luminex 200, Millipore Sigma, Massachusetts, É-U.) en utilisant des kits pour plasma humain spécifiquement dédiés aux cibles d'intérêt (Milliplex MAP Human Cytokine, Millipore Sigma, Massachusetts, É-U.).

Tableau 3. Limite de détection et coefficient de variation intra-essai pour chaque variable d'intérêt

Variable	Limite de détection (pg/mL)	CV intra-essai (%)
IL-8	0,14	0,57
IL-15	0,20	1,25
MCP-1	1,23	0,91
TNF- α	2,08	1,46
IL-10	0,54	1,22
IL-1ra	0,30	0,63
IL-1 β	0,43	1,60
IL-6	0,13	0,63

5. VARIABLES DE CARACTÉRISATION ET MÉTHODES DE MESURE

5.1 Historique médical

Lors de la V1, un questionnaire était utilisé afin de collecter les informations concernant l'historique médical (p. ex. durée du DT2) et la médication des participantes (liste de la pharmacie).

5.2 Anthropométrie et composition corporelle

Le poids ($\pm 0,2$ kg) a été mesuré avec une balance électronique (SECA707, Hamburg, Allemagne) et la taille ($\pm 0,1$ cm) avec un stadiomètre mural (Takei, Tokyo, Japon). Les valeurs obtenues ont été utilisées pour calculer l'indice de masse corporelle (IMC) selon la formule suivante :

$$IMC = poids \text{ (kg)} / taille^2 \text{ (m)}$$

Le tour de taille ($\pm 0,5$ cm) a été mesuré à deux reprises à l'aide d'un ruban anthropométrique flexible placé sur le bord supérieur de la crête iliaque, conformément aux lignes directrices de la Société canadienne de l'exercice (SCPE) (Patry-Parisien, Shields et Bryan, 2012). La moyenne des deux mesures était utilisée, à condition qu'il y ait moins de 1 cm d'écart entre elles. S'il y avait plus que 1 cm d'écart, une troisième mesure était effectuée et la moyenne des deux mesures les plus proches était calculée.

La composition corporelle (masse grasse et masse maigre) a été mesurée par absorptiométrie biphotonique à rayons X et les résultats obtenus ont été analysés avec le logiciel enCORE (iDXA, GE Healthcare, Chicago, États-Unis) (Shepherd, Ng, Sommer et Heymsfield, 2017). La masse grasse viscérale a été estimée par le logiciel CoreScan™, dont la validité a été démontrée chez une cohorte d'individus de différents IMC (18,5-40 kg/m²) (Kaul et al., 2012). Dans notre laboratoire, les coefficients de variation pour la masse grasse et la masse maigre, mesurés chez 100 individus à une semaine d'intervalle, sont respectivement de 1,9 % et 1,2 %.

5.3 Profil métabolique à jeun

Les prélèvements sanguins ont été obtenus lors de la première visite d'évaluation ainsi que lors de la visite post-intervention tel que décrit dans la section 4.1. Au total, 35 ml de sang ont été collectés et envoyés au laboratoire de biochimie du CIUSSS de l'Estrie-CHUS pour analyse. Seules les données concernant le métabolisme du glucose (glucose à jeun, HbA1c) ont été utilisées dans le cadre de ce mémoire.

6. VARIABLES DE CONTRÔLE ET MÉTHODES DE MESURE

6.1 Habitudes alimentaires

Les habitudes alimentaires ont été évaluées grâce à un journal alimentaire de 3 jours non consécutifs, dont 2 journées de semaine et une journée de fin de semaine (Lührmann, Herbert, Gaster et Neuhäuser-Berthold, 1999). Les participantes devaient y consigner par écrit tous les aliments, boissons et suppléments alimentaires consommés durant cette période. Elles recevaient par ailleurs la consigne de ne pas changer leur alimentation pendant cette période. Une balance alimentaire (5 kg) était fournie dans le but de faciliter la complétion du journal. Pour procéder à l'analyse de l'apport alimentaire, le logiciel Nutrific (Université Laval, Québec, Canada) a été utilisé. Dans le cadre de ce projet, seul l'apport alimentaire (kcal/jour a été pris en considération).

6.2 Niveau d'activité physique et dépense énergétique

Le niveau d'AP a été estimé par le questionnaire auto-rapporté *Physical Activity Scale for the Elderly* (PASE). Le PASE a été validé chez une population âgée de plus de 65 ans et évalue les activités selon trois catégories distinctes : les activités de loisir, les activités domestiques et les activités professionnelles (Schuit, Schouten, Westerterp et Saris, 1997). La durée, la fréquence et l'intensité sont utilisés afin d'attribuer un

score total pour les activités des 7 derniers jours. Le score varie de 0 à 793, avec un score plus élevé indiquant un plus haut niveau d'AP.

La dépense énergétique a également été mesurée de manière objective par l'utilisation d'accéléromètre (Actical, Respironics, Murrysville, États-Unis). L'accéléromètre, placé sur une bande élastique portée à la taille (au niveau de la hanche, aligné avec le fémur à droite), devait être porté pendant un minimum de 7 jours, du lever au coucher, sauf lors des activités aquatiques. Pour que les données soient valides, un minimum de 4 journées de 10 heures était nécessaire (Keadle, Shiroma, Freedson et Lee, 2014). En plus de l'accéléromètre, les participantes ont reçu un journal d'AP, dans lequel elles devaient inscrire les activités pratiquées ainsi que les heures de port de l'accéléromètre. Malheureusement, à cause de problèmes techniques avec les accéléromètres, les données pré- et post-intervention n'étaient disponibles que pour seulement 5 participantes et n'ont pas pu être utilisées lors des analyses.

7. ANALYSES STATISTIQUES

Considérant le nombre restreint de participantes dans chacun des groupes, des tests statistiques non-paramétriques ont été utilisés. Ainsi, les données sont présentées sous forme de médiane et d'étendue interquartile (médiane [25^{ième} percentile ; 75^{ième} percentile]). L'effet de l'intervention a été analysé grâce au test des rangs signés de Wilcoxon (chaque groupe séparé) et la comparaison entre les groupes (delta = valeur post – valeur pré-intervention) a été faite par le test U de Mann-Whitney. Le seuil de significativité a été placé à $p \leq 0,05$. Toutes les analyses ont été effectuées à partir du logiciel SPSS © Statistics version 24.0.0.0 (IBM Corporation, Amonk, États-Unis)

RÉSULTATS

1. PROFIL DES PARTICIPANTES ET CHANGEMENTS EN RÉPONSE AUX ENTRAÎNEMENTS

Au total, les données de 19 participantes ont été incluses dans les analyses, soit 10 dans le groupe EIHI et 9 dans le groupe ECIM. Les caractéristiques de base de ces participantes sont présentées dans le Tableau 4. Il n'y a aucune différence significative entre les deux groupes en pré-intervention (tous les $p \geq 0,48$).

Tableau 4. Caractéristiques des participantes en pré-intervention

	EIHI (n=10)	ECIM (n=9)	Total (n=19)	<i>Différence entre les groupes Valeur de p</i>
Âge (années)	70,0 [67,8 ; 71,3]	69,0 [63,2 ; 70,2]	69,6 [66,3 ; 70,4]	0,94
Durée du DT2 (années)	10,0 [7,0 ; 16,0]	9,0 [6,5 ; 10,3]	10,0 [7,0 ; 12,1]	0,56
Poids corporel (kg)	79,1 [67,7 ; 90,7]	77,1 [66,1 ; 97,6]	77,1 [66,2 ; 95,4]	1,00
IMC (kg/m ²)	31,4 [28,0 ; 37,0]	32,4 [27,7 ; 38,1]	31,5 [28,0 ; 35,2]	0,87
Tour de taille (cm)	105,5 [101,6 ; 117,3]	109,8 [98,4 ; 117,6]	106,0 [100,1 ; 116,8]	1,00
HbA1c (%)	7,1 [7,0 ; 7,8]	7,1 [6,0 ; 8,1]	7,0 [6,3 ; 7,6]	0,89
Glucose à jeun (mmol/L)	7,4 [6,8 ; 8,6]	7,7 [6,6 ; 10,4]	7,4 [6,1 ; 8,8]	0,48
Insuline à jeun (pmol/L)	85 [66,5 ; 167,8]	95 [72,5 ; 139,5]	92 [74,0 ; 155,0]	0,65
Nombre de Rx (n)	7 [4 ; 11]	7 [7 ; 8]	7 [4 ; 7]	0,59
Anti-hypertenseurs (% (n))	90,0 (9)	88,9 (8)	89,5 (17)	0,94
Antidiabétiques (% (n))	90,0 (9)	88,9 (8)	89,5 (17)	0,94
Hypolipidémiants (% (n))	90,0 (9)	77,8 (7)	84,2 (16)	0,47

DT2 : diabète de type 2 ; IMC : indice de masse corporelle ; Rx : traitements pharmacologiques (excluant vitamines et homéopathie).

Si non précisé autrement, les valeurs sont présentées en médiane [25^e – 75^e percentiles]

À la suite à l'intervention, le poids ($p = 0,02$), l'IMC ($p = 0,04$), l'HbA1c ($p = 0,03$) et le niveau plasmatique glucose à jeun ($p = 0,01$) ont diminué significativement dans le groupe ECIM seulement (groupe EIHI : tous les $p \geq 0,14$). Néanmoins, la comparaison des changements (deltas) a révélé une différence significative entre les groupes seulement pour le changement de la glycémie à jeun ($p = 0,05$).

Tableau 5. Changements des caractéristiques des participantes après l'intervention

	EIHI (n=10)		ECIM (n=9)		<i>Comparaison des changements entre les groupes Valeur de p</i>
	Changement (delta)	<i>Effet de l'intervention</i> Valeur de p	Changement (delta)	<i>Effet de l'intervention</i> Valeur de p	
Poids (kg)	-1,6 [-2,6 ; 3,4]	0,72	-2,2 [-3,5 ; -0,20]	0,02	0,40
IMC (kg/m ²)	-0,52 [-0,92 ; 1,60]	0,80	-0,64 [-1,85 ; 0,02]	0,04	0,50
HbA1c (%)	-0,10 [-0,30 ; 0,35]	0,67	-0,30 [-1,33 ; -0,03]	0,03	0,20
Glucose à jeun (mmol/L)	-0,50 [-0,95 ; 0,60]	0,51	-1,4 [-2,10 ; -0,50]	0,01	0,05
Insuline à jeun (pmol/L)	1,5 [-21,0 ; 33,5]	0,76	-33,0 [-52,50 ; -0,50]	0,09	0,08

Delta = valeur post – valeur pré-intervention; Les valeurs sont présentées en médiane [25° ; 75° percentiles].

2. EFFET DES MODALITÉS D'ENTRAÎNEMENT SUR LE PROFIL INFLAMMATOIRE

Tel que présenté dans le Tableau 6, il n'y a aucune différence significative entre les deux groupes en pré-intervention (tous les $p \geq 0,25$). Aucun effet de l'intervention, que ce soit pour le groupe ECIM (tous les $p \geq 0,09$) ou pour le groupe EIHI (tous les $p \geq 0,09$) ne fut observé. De plus, la comparaison des changements (deltas) n'a révélé aucune différence significative entre les deux groupes (toutes valeurs de $p \geq 0,25$).

Tableau 6. Effet des modalités d'entraînement sur les marqueurs inflammatoires

	EIH (n=10)			ECIM (n=9)		
	Avant	Après	Effet de l'intervention Valeur de p	Avant	Après	Effet de l'intervention Valeur de p
IL-8 (pg/ml)	0,53 [0,22 ; 0,86]	0,35 [0,32 ; 0,59]	1,00	0,29 [0,24 ; 0,43]	0,39 [0,29 ; 0,55]	0,35
IL-15 (pg/ml)	4,62 [0,69 ; 9,84]	0,81 [0,24 ; 6,48]	0,40	2,98 [1,28 ; 8,68]	4,96 [1,76 ; 11,10]	0,83
MCP-1 (pg/ml)	150,1 [128,3 ; 166,1]	162,9 [133,6 ; 187,9]	0,09	150,7 [102,1 ; 184,0]	167,9 [90,8 ; 206,3]	0,74
TNF- α (pg/ml)	4,94 [2,93 ; 5,85]	5,26 [3,05 ; 10,57]	0,92	6,61 [3,70 ; 9,10]	6,19 [3,71 ; 7,89]	0,92
IL-10 (pg/ml)	3,94 [0,54 ; 13,56]	1,33 [0,47 ; 11,31]	0,12	7,67 [0,93 ; 19,69]	7,37 [1,09 ; 21,27]	0,73
IL-1ra (pg/ml)	25,70 [22,14 ; 82,75]	23,31 [10,48 ; 111,49]	0,33	41,71 [25,32 ; 103,95]	44,13 [20,11 ; 126,99]	0,68
IL-1 β (pg/ml)	1,36 [0,46 ; 5,98]	0,52 [0,43 ; 1,69]	0,35	0,58 [0,43 ; 3,07]	0,53 [0,40 ; 3,01]	0,47
IL-6 (pg/ml)	0,32 [0,24 ; 0,58]	0,50 [0,18 ; 0,97]	0,47	0,46 [0,27 ; 1,07]	0,58 [0,29 ; 1,10]	0,09

IL- : Interleukine; MCP-1 : *monocyte chemoattractant protein-1*; TNF- α : facteur de nécrose tumorale alpha. Les valeurs sont présentées en médiane [25^e – 75^e percentile].

3. EFFET DES MODALITÉS D'ENTRAÎNEMENT SUR LA COMPOSITION CORPORELLE

Tel que présenté dans le Tableau 7, la MG totale a diminué significativement après 12 semaines d'intervention dans le groupe ECIM seulement (-0,18 [-2,97 ; -0,05]). Aucun autre changement de composition corporelle ne fut observé. La comparaison des changements (deltas) n'a révélé aucune différence significative entre les deux groupes (tous les $p \geq 0,19$).

Tableau 7. Effet des modalités d'entraînement sur la composition corporelle

	EIHI (n=10)			ECIM (n=9)		
	Avant	Après	<i>Effet de l'intervention</i> Valeur de p	Avant	Après	<i>Effet de l'intervention</i> Valeur de p
MG (kg)	29,6 [27,0 ; 42,3]	28,5 [25,4 ; 41,0]	0,14	33,6 [24,9 ; 43,4]	31,2 [25,6 ; 42,5]	0,04
MGV (kg)	1,70 [1,38 ; 2,07]	1,71 [1,13 ; 2,342]	0,12	1,92 [1,42 ; 2,51]	1,46 [1,38 ; 2,41]	0,40
MM (kg)	41,7 [37,0 ; 45,2]	41,7 [37,6 ; 44,3]	0,86	41,0 [36,4 ; 47,2]	41,3 [36,7 ; 46,3]	0,68

MG : masse grasse ; MGV : masse grasse viscérale ; MM : masse maigre ;
Les valeurs sont présentées en médiane [25^e – 75^e percentiles]

4. VARIABLES DE CONTRÔLE

Aucune différence entre les groupes ne fut notée en pré-intervention en ce qui concerne l'apport énergétique moyen journalier, ou le niveau d'AP (score de PASE) (tous les $p > 0,87$). Tel que présenté dans le Tableau 8, aucun effet de l'intervention n'a été observé pour ces variables.

Tableau 8. Effet de l'intervention sur les habitudes de vie

	EIHI (n=10)			ECIM (n=9)		
	Avant	Après	<i>p</i>	Avant	Après	<i>p</i>
Apport énergétique (kcal/j)	1565,3 [1384,3 ; 1761,1]	1453,2 [1368,9 ; 1721,8]	0,61	1712,3 [1340,8 ; 1934,2]	1626,7 [1450,7 ; 1781,2]	0,86
Score PASE	113,5 [81,8 ; 193,0]	140,5 [91,5 ; 159,3]	0,96	130,0 [87,0 ; 164,5]	118,0 [94,0 ; 163,5]	0,67

DISCUSSION

L'objectif principal était de comparer les effets de 12 semaines d'un programme d'EIHI à faible volume à ceux d'un programme d'ECIM sur les concentrations plasmatiques d'adipocytokines pro- et anti-inflammatoires impliquées dans le développement du DT2 et des complications macrovasculaires associées chez des femmes âgées ayant un DT2. Sur la base des quelques résultats disponibles dans la littérature, nous avons émis l'hypothèse que les deux programmes d'exercices auraient des effets comparables sur les concentrations plasmatiques d'adipocytokines pro- et anti-inflammatoires. Les résultats présentés dans ce mémoire suggèrent que 12 semaines d'EIHI à faible volume ou d'ECIM n'ont pas d'effets significatifs sur les concentrations plasmatiques d'adipocytokines pro- et anti-inflammatoires chez des femmes âgées ayant un DT2 bien contrôlé.

L'absence d'effets significatifs de l'EIHI et de l'ECIM sur le profil inflammatoire observé dans cette étude est surprenant compte tenu que la majorité des résultats issus de la littérature démontrent une réduction des concentrations plasmatiques de plusieurs cytokines en réponse à des programmes d'ECIM (Abd El-Kader, Gari et El-Den, 2013; Banitalebi et al., 2018; Steckling et al., 2019; Zadeh, Kargarfard, Marandi et Habibi, 2018) ou d'EIHI (Banitalebi et al., 2018; Steckling et al., 2019). Bien qu'aucun changement ne soit statistiquement significatif, il est possible de noter que les concentrations plasmatiques d'IL-6, dans le groupe ECIM, et de MCP-1, dans le groupe EIHI, tendent à augmenter. Ces tendances, qui vont à l'encontre de nos hypothèses, suggèrent un effet potentiellement délétère des entraînements. Bien qu'il s'agisse des niveaux d'ARNm, il a déjà été rapporté qu'un programme de marche active pouvait augmenter l'expression d'IL-6 dans le tissu adipeux sous-cutané fémoral (Riesco et al., 2013). Bien que ceci ne se soit pas traduit par des concentrations plasmatiques de cette interleukine plus élevées post-intervention, les résultats de Riesco et al. (2013) et ceux de la présente étude suggèrent qu'il est possible que l'exercice induise des adaptations physiologiques pouvant mener à une augmentation des concentrations de certaines cytokines. D'ailleurs, Nunes et al. (2019) qui rapportent

une augmentation des niveaux plasmatiques d'IL-6 après 12 semaines d'EIHI, suggèrent que celles-ci est cohérente avec une perte de MG puisqu'il s'agit d'une cytokine ayant un effet pro-lipolytique. Bien que des niveaux accrus d'IL-6 à jeun aient été associés au développement de la RI par une libération augmentée d'acides gras libres dans la circulation (Donath et Shoelson, 2011; Wiebe et al., 2021), il a aussi été suggéré qu'il pouvait s'agir d'une adaptation physiologique bénéfique. En effet, l'utilisation de modèles animaux a permis de démontrer qu'une augmentation des niveaux plasmatiques à jeun d'IL-6 joue un rôle important dans l'approvisionnement énergétique pendant le jeûne précoce (Wueest et al., 2014). Il est donc possible que cette tendance soit le reflet d'une augmentation de l'oxydation des lipides en état de jeun, bien que ceci ne puisse être validé dans la présente étude. Considérant qu'on observe une amélioration parallèle des paramètres du contrôle glycémique (HbA1c et glucose à jeun; $p \leq 0,03$) dans le groupe ECIM, on ne peut pas conclure que l'augmentation (*non significative*) des concentrations plasmatiques d'IL-6 aurait eu un effet néfaste sur le contrôle du DT2 des participantes. Enfin, il faut faire preuve de précautions dans l'interprétation nos résultats, considérant le nombre limité de participantes, l'importante variabilité et le fait que les niveaux initiaux d'IL-6 étaient relativement faibles, laissant penser que les participantes de cette étude ne présentaient pas de méta-inflammation.

Si on s'attarde à la comparaison de la prescription d'EIHI de la présente étude, il est possible de remarquer que la majorité des études ayant obtenu des résultats significatifs proposaient un protocole soit plus intense, soit plus long ou encore une combinaison des deux. En effet, des protocoles de type norvégien (4 x 4 minutes à 90 % FC_{MAX}) étaient utilisés dans certaines études (Gerosa-Neto et al., 2016; Steckling et al., 2019), correspondant à une charge d'entraînement à haute intensité de 1440 unités arbitraires (UA) comparativement à 551 UA dans la présente étude, soit environ 60 % plus faible. Même si l'on compare à un protocole de plus faible volume (10 x 1 min à 90 % FC_{MAX}, soit 900 AU; Zadeh et al., 2018), la charge d'entraînement à haute intensité dans la présente étude demeure moins importante (≈ 40 % plus faible). Une récente méta-analyse suggère que pour des interventions de plus de 9 semaines,

l'intensité de l'exercice pourrait jouer un rôle dans la réduction du profil inflammatoire chez des personnes vieillissantes (Rose, Skinner, Mielke et Schaumberg, 2020). Il est donc possible que la charge d'entraînement à haute intensité soit un important déterminant de l'effet de l'entraînement de type EIHI sur la méta-inflammation.

En ce qui concerne le protocole d'ECIM, les résultats d'études ayant utilisé ce type de protocole d'entraînement et menées auprès d'individus ayant une obésité avec ou sans DT2 sont plus mitigés. En effet, alors que certains auteurs observent une diminution significative de la concentration plasmatique de plusieurs marqueurs d'intérêt, dont le TNF- α et l'IL-6 (Abd El-Kader, Gari et El-Den, 2013), d'autres ne notent aucun effet (Arsenault et al., 2009). Bien que ces études aient été réalisées avec des personnes en situation d'obésité, seule celle de Abd El-Kader, Gari et El-Den (2013) portait sur des individus ayant un DT2. Néanmoins, ces derniers présentaient un moins bon contrôle glycémique (HbA1c : $7,98 \pm 2,56$ %) et des concentrations plasmatiques de cytokines pré-intervention beaucoup plus élevées que les participantes de notre étude. Il est fort probable que le meilleur contrôle glycémique des participantes de cette étude (HbA1c : 7,0 [6,3-7,6]) explique l'absence de méta-inflammation, et ainsi l'absence d'effets tant de l'ECIM que de l'EIHI. De futures études devraient donc être réalisées avec des individus présentant un moins bon contrôle glycémique en tenant compte de la charge d'entraînement à haute intensité.

Outre l'intensité de l'entraînement, certains auteurs ont suggéré la présence d'un lien important entre les changements du profil inflammatoire et ceux de la composition corporelle (Giannopoulou et al., 2005; You et al., 2004), bien que ce ne soit pas toujours le cas (Gerosa-Neto et al., 2016) et que les résultats dépendent des marqueurs étudiés. Pour notre part, nous avons observé une diminution significative de la MG totale dans le groupe ECIM seulement ($-0,57$ % [-6,10; -0,16]). Néanmoins, il est important de tenir compte de la variabilité de l'instrument de mesure (iDXA) lorsqu'on interprète ce résultat. Dans notre laboratoire, la MG totale mesurée à 2 reprises chez 100 individus varie de 1,9 %. Dans le groupe ECIM, seul 5/9 femmes dépassent cette variation, et seulement 4/9 présentent une perte de MG, laissant penser que seulement 44 % des femmes du groupe ECIM ont eu une réelle perte de MG.

N'ayant observé aucune différence entre les deux groupes en ce qui concerne les changements du profil inflammatoire, il est difficile de confirmer que le changement de MG totale s'accompagne automatiquement d'une amélioration du profil inflammatoire. À cet égard, il semble que les différents dépôts de MG ne contribuent pas de manière égale au profil inflammatoire. À ce propos, Faber et coll. indiquent que la MG_V serait le plus important contributeur à la méta-inflammation chez des patients atteints de MCV (Faber, van der Graaf, Westerink et Visseren, 2010) et les personnes en situation d'obésité (Fried, Bunkin et Greenberg, 1998; Park, Park et Yu, 2005). Il est alors possible d'émettre l'hypothèse qu'en l'absence de perte de MG_V dans notre étude, aucun changement du profil inflammatoire ne soit survenu. Bien que plusieurs études suggèrent que l'EIHI soit une stratégie de choix pour la mobilisation des graisses (Maillard, Pereira et Boisseau, 2018), le protocole d'EIHI utilisé dans la présente étude n'avait pas induit de changements de MG_V chez des femmes âgées en situation d'obésité (Boukabous et al., 2019). Il semble donc que la charge d'entraînement à haute intensité de ce type de protocoles soit trop faible pour induire une perte de MG_V chez des femmes âgées avec et sans DT2.

Certaines limites doivent être considérées dans l'interprétation des résultats présentés dans ce mémoire. En premier lieu, la faible taille de l'échantillon (n=19) réduit la puissance statistique, limitant la portée des résultats. En deuxième lieu, il importe de mentionner l'absence, dans nos résultats, de certaines mesures inflammatoires impliquées dans le développement du DT2 et des complications associées, telles que l'adiponectine, la leptine et la résistine. Bien que l'analyse de ces variables fut effectuée, les résultats étaient anormaux. À ce titre, l'hypothèse a été émise qu'un trop long temps d'attente avant la centrifugation lors des visites d'évaluation serait en cause puisqu'il est suggéré par le fournisseur (kits Millipore pour technologie « multiplex ») de procéder à l'intérieur de 30 minutes, ce qui ne fut pas toujours le cas dans la présente étude. Cette expérience a néanmoins induit des changements de protocole afin de ne pas reproduire cette erreur. Finalement, il importe de souligner les différences dans le profil pharmacologique des participantes et l'impact possible sur les mesures inflammatoires. En effet, bien que la

grande majorité des participantes aient une prescription pour un anti-hyperglycémiant (89,5 %), un anti-hypertenseur (89,5 %) ou un hypolipidémiant (84,2 %), leurs prescriptions pouvaient différer selon la classe de médicaments ou par leur posologie. Sachant que certaines médications servant à traiter le DT2 ou l'hypercholestérolémie peuvent avoir des effets bénéfiques sur certains marqueurs inflammatoires (Albert, Danielson, Rifai, Ridker et Investigators, 2001; Cameron et al., 2016; Krysiak, Gdula-Dymek et Okopien, 2011), il faut rester prudent lors de l'analyse des résultats dans une population ayant un profil pharmacologique hétérogène. Cependant, les participantes n'ont pas changé de médication au cours de l'étude, ce qui limite grandement la possible influence sur nos résultats. De plus, outre ces différences mineures, nos critères d'inclusion et d'exclusion exhaustifs nous ont permis d'obtenir un échantillon homogène.

Il est important de nommer aussi les forces de cette étude. Tout d'abord, à notre connaissance, il s'agit de la première étude à comparer l'effet des deux modalités d'entraînement sur le profil inflammatoire des femmes âgées ayant un DT2, alors qu'elles présentent un risque accru de complications liées au DT2. De plus, plusieurs variables confondantes ont été évaluées, telles que l'apport alimentaire et le niveau d'AP. La supervision des entraînements par des kinésiologues assure d'une part la sécurité des participantes et, d'autre part, le respect des intensités prescrites tout au long de l'intervention. Finalement, les deux modalités d'entraînement se sont déroulées sur des plages horaires différentes afin d'empêcher les contacts entre les participantes des deux groupes, dans le but de limiter les biais de contamination.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Bien que nos hypothèses n'aient pas pu être confirmées, les résultats de ce mémoire suggèrent que l'EHIIH de faible volume et l'ECIM ne sont pas suffisant pour moduler le profil inflammatoire de femmes âgées ayant un DT2 qui ne semble pas présenter de méta-inflammation. Ces résultats soulèvent une multitude de questions quant à l'effet de l'entraînement sur le profil inflammatoire. En effet, il est possible que la charge d'entraînement requise pour induire des changements significatifs du profil inflammatoire soit un aspect important, surtout si le diabète est bien contrôlé. Des études futures devraient donc s'intéresser à la charge d'entraînement requise pour influencer le profil inflammatoire, et peut être tenter d'étudier la réponse du tissu adipeux à ces diverses modalités d'entraînement. Finalement, la relation entre les changements des différents dépôts de tissu adipeux et ceux du profil inflammatoire méritent une attention particulière. Mieux comprendre l'EHIIH et l'ECIM module la biologie des différents dépôts pourraient fournir des pistes importantes au regard de la prescription d'entraînement chez les individus atteints de méta-inflammation.

ANNEXE 1. PROTOCOLE D'ENTRAÎNEMENT EIHI

Tableau 9 - Protocole d'entraînement EIHI

Lundi	Bloc	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4	Semaine 5
	Échauffement	40 %	55 %	55 %	55 % - 70 %	55 % - 70 %
	Int 1	60 % - 40 %	60 % - 40 %	60 % - 45 %	75 % - 45 %	90 % - 45 %
	Int 2	60 % - 40 %	75 % - 40 %	75 % - 45 %	90 % - 45 %	90 % - 45 %
	Int 3	60 % - 40 %	60 % - 40 %	60 % - 45 %	75 % - 45 %	90 % - 45 %
	RÉCUPÉRATION ACTIVE 2 MINUTES @40-45 % FC RÉSERVE					
	Int 4	60 % - 40 %	60 % - 40 %	60 % - 45 %	75 % - 45 %	90 % - 45 %
	Int 5	60 % - 40 %	75 % - 40 %	75 % - 45 %	90 % - 45 %	90 % - 45 %
	Int 6	60 % - 40 %	60 % - 40 %	60 % - 45 %	75 % - 45 %	90 % - 45 %
	Fin	40 %	40 %	40 %	40 %	40 %

Mercredi	Bloc	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4	Semaine 5
	Échauffement	40 %	55 %	55 %	55 % - 70 %	55 % - 70 %
	Int 1	60 % - 40 %	60 % - 40 %	60 % - 45 %	75 % - 45 %	90 % - 45 %
	Int 2	60 % - 40 %	75 % - 40 %	75 % - 45 %	90 % - 45 %	90 % - 45 %
	Int 3	60 % - 40 %	60 % - 40 %	60 % - 45 %	75 % - 45 %	90 % - 45 %
	RÉCUPÉRATION ACTIVE 2 MINUTES @40-45 % FC RÉSERVE					
	Int 4	60 % - 40 %	60 % - 40 %	60 % - 45 %	75 % - 45 %	90 % - 45 %
	Int 5	60 % - 40 %	75 % - 40 %	75 % - 45 %	90 % - 45 %	90 % - 45 %
	Int 6	60 % - 40 %	60 % - 40 %	60 % - 45 %	75 % - 45 %	90 % - 45 %
	Fin	40 %	40 %	40 %	40 %	40 %

Mercredi	Bloc	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4	Semaine 5
	Échauffement	40 %	55 %	55 %	55 % - 70 %	55 % - 70 %
	Int 1	60 % - 40 %	60 % - 45 %	75 % - 45 %	75 % - 45 %	90 % - 45 %
	Int 2	60 % - 40 %	75 % - 45 %	75 % - 45 %	90 % - 45 %	90 % - 45 %
	Int 3	60 % - 40 %	60 % - 45 %	75 % - 45 %	75 % - 45 %	90 % - 45 %
	RÉCUPÉRATION ACTIVE 2 MINUTES @40-45 % FC RÉSERVE					
	Int 4	60 % - 40 %	60 % - 45 %	60 % - 45 %	75 % - 45 %	90 % - 45 %
	Int 5	60 % - 40 %	75 % - 45 %	75 % - 45 %	90 % - 45 %	90 % - 45 %
	Int 6	60 % - 40 %	60 % - 45 %	60 % - 45 %	75 % - 45 %	90 % - 45 %
	Fin	40 %	40 %	40 %	40 %	40 %

Le tableau 8 présente la progression du EIHI de la semaine 1 à 4. Les valeurs sont indiquées en % de la fréquence cardiaque de réserve (FCR). La semaine 5 est représentative des entraînements exécutés durant le reste du programme, soit de la semaine 5 à 12.

RÉFÉRENCES

- Abd El-Kader, S., Gari, A. et El-Den, A. S. (2013). Impact of moderate versus mild aerobic exercise training on inflammatory cytokines in obese type 2 diabetic patients: a randomized clinical trial. *Afr Health Sci*, 13(4), 857-863.
- Abd El-Kader, S., Gari, A. et Salah El-Den, A. (2013). Impact of moderate versus mild aerobic exercise training on inflammatory cytokines in obese type 2 diabetic patients: a randomized clinical trial. *Afr Health Sci*, 13(4), 857-863. doi: 10.4314/ahs.v13i4.1
- Al-Musawe, L., Martins, A. P., Raposo, J. F. et Torre, C. (2019). The association between polypharmacy and adverse health consequences in elderly type 2 diabetes mellitus patients; a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 155, 107804. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107804>
- Albert, M. A., Danielson, E., Rifai, N., Ridker, P. M. et Investigators, f. t. P. (2001). Effect of Statin Therapy on C-Reactive Protein LevelsThe Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE): A Randomized Trial and Cohort Study. *Jama*, 286(1), 64-70. doi: 10.1001/jama.286.1.64
- Alzamil, H. (2020). Elevated Serum TNF- α Is Related to Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus and Is Associated with Glycemic Control and Insulin Resistance. *Journal of Obesity*, 2020.
- Amireault, S., Baier, J. M. et Spencer, J. R. (2018). Physical activity preferences among older adults: A systematic review. *Journal of aging and physical activity*, 27(1), 128-139.
- Anothaisintawee, T., Reutrakul, S., Van Cauter, E. et Thakkinstian, A. (2016). Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 30, 11-24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.smr.2015.10.002>
- Arend, W. P. (2002). The balance between IL-1 and IL-1Ra in disease. *Cytokine & growth factor reviews*, 13(4-5), 323-340.
- Arsenault, B. J., Côté, M., Cartier, A., Lemieux, I., Després, J. P., Ross, R., . . . Church, T. S. (2009). Effect of exercise training on cardiometabolic risk markers among sedentary, but metabolically healthy overweight or obese post-menopausal women with elevated blood pressure. *Atherosclerosis*, 207(2), 530-533. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.05.009

- Asle Mohammadi Zadeh, M., Kargarfard, M., Marandi, S. M. et Habibi, A. (2018). Diets along with interval training regimes improves inflammatory & anti-inflammatory condition in obesity with type 2 diabetes subjects. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 17(2), 253-267. doi: 10.1007/s40200-018-0368-0
- Aune, D., Norat, T., Leitzmann, M., Tonstad, S. et Vatten, L. J. (2015). Physical activity and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose–response meta-analysis: Springer.
- Banitalebi, E., Faramarzi, M. et Nasiri, S. (2018). High-Intensity Interval Training Versus Moderate Intensity Combined Training (Resistance and Aerobic) for Improving Insulin-Related Adipokines in Type 2 Diabetic Women. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*, 20(10).
- Barry, J. C., Shakibakho, S., Durrer, C., Simtchouk, S., Jawanda, K. K., Cheung, S. T., . . . Little, J. P. (2016). Hyporesponsiveness to the anti-inflammatory action of interleukin-10 in type 2 diabetes. *Scientific Reports*, 6(1), 21244. doi: 10.1038/srep21244
- Bartlett, J. D., Close, G. L., MacLaren, D. P., Gregson, W., Drust, B. et Morton, J. P. (2011). High-intensity interval running is perceived to be more enjoyable than moderate-intensity continuous exercise: implications for exercise adherence. *Journal of sports sciences*, 29(6), 547-553.
- Beagley, J., Guariguata, L., Weil, C. et Motala, A. A. (2014). Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 103(2), 150-160.
- Belfort, R., Mandarino, L., Kashyap, S., Wirfel, K., Pratipanawatr, T., Berria, R., . . . Cusi, K. (2005). Dose-response effect of elevated plasma free fatty acid on insulin signaling. *Diabetes*, 54(6), 1640-1648. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1640
- Bhupathiraju, S. N., Tobias, D. K., Malik, V. S., Pan, A., Hruby, A., Manson, J. E., . . . Hu, F. B. (2014). Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes: results from 3 large US cohorts and an updated meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 100(1), 218-232. doi: 10.3945/ajcn.113.079533
- Boniol, M., Dragomir, M., Autier, P. et Boyle, P. (2017). Physical activity and change in fasting glucose and HbA1c: a quantitative meta-analysis of randomized trials. *Acta Diabetologica*, 54(11), 983-991. doi: 10.1007/s00592-017-1037-3

- Booth, A., Magnuson, A., Fouts, J. et Foster, M. T. (2016). Adipose tissue: an endocrine organ playing a role in metabolic regulation. *Hormone molecular biology and clinical investigation*, 26(1), 25-42.
- Booth, F. W., Roberts, C. K. et Laye, M. J. Lack of Exercise Is a Major Cause of Chronic Diseases (*Comprehensive Physiology* (p. 1143-1211).
- Boudou, P., Sobngwi, E., Mauvais-Jarvis, F., Vexiau, P. et Gautier, J. (2003). Absence of exercise-induced variations in adiponectin levels despite decreased abdominal adiposity and improved insulin sensitivity in type 2 diabetic men. *European Journal of Endocrinology*, 149(5), 421-424.
- Boukabous, I., Marcotte-Chénard, A., Amamou, T., Boulay, P., Brochu, M., Tessier, D., . . . Riesco, E. (2019). Low-volume high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on body composition, cardiometabolic profile, and physical capacity in older women. *Journal of aging and physical activity*, 27(6), 879-889.
- Boulé, N. G., Haddad, E., Kenny, G. P., Wells, G. A. et Sigal, R. J. (2001). Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Jama*, 286(10), 1218-1227.
- Broussard, J. L., Ehrmann, D. A., Van Cauter, E., Tasali, E. et Brady, M. J. (2012). Impaired insulin signaling in human adipocytes after experimental sleep restriction: a randomized, crossover study. *Annals of internal medicine*, 157(8), 549-557.
- Brownlee, M. (2001). Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 414(6865), 813-820.
- Cameron, A. R., Morrison, V. L., Levin, D., Mohan, M., Forteach, C., Beall, C., . . . Wong, A. K. (2016). Anti-inflammatory effects of metformin irrespective of diabetes status. *Circulation research*, 119(5), 652-665.
- Cancello, R., Tordjman, J., Poitou, C., Guilhem, G., Bouillot, J. L., Hugol, D., . . . Bedossa, P. (2006). Increased infiltration of macrophages in omental adipose tissue is associated with marked hepatic lesions in morbid human obesity. *Diabetes*, 55(6), 1554-1561.
- Carstensen, M., Herder, C., Kivimäki, M., Jokela, M., Roden, M., Shipley, M. J., . . . Tabák, A. G. (2010). Accelerated increase in serum interleukin-1 receptor antagonist starts 6 years before diagnosis of type 2 diabetes: Whitehall II prospective cohort study. *Diabetes*, 59(5), 1222-1227.

- Cavelti-Weder, C., Babians-Brunner, A., Keller, C., Stahel, M. A., Kurz-Levin, M., Zayed, H., . . . Donath, M. Y. (2012). Effects of gevokizumab on glycemia and inflammatory markers in type 2 diabetes. *Diabetes care*, 35(8), 1654-1662.
- Chan, C. S., Ming-Lum, A., Golds, G. B., Lee, S. J., Anderson, R. J. et Mui, A. L.-F. (2012). Interleukin-10 inhibits lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- α translation through a SHIP1-dependent pathway. *Journal of Biological Chemistry*, 287(45), 38020-38027.
- Chen, M., Bergman, R., Pacini, G. et Porte Jr, D. (1985). Pathogenesis of age-related glucose intolerance in man: insulin resistance and decreased β -cell function. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 60(1), 13-20.
- Choi, K. M., Han, K. A., Ahn, H. J., Hwang, S. Y., Hong, H. C., Choi, H. Y., . . . Min, K. W. (2012). Effects of Exercise on sRAGE Levels and Cardiometabolic Risk Factors in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(10), 3751-3758. doi: 10.1210/jc.2012-1951
- Chudyk, A. et Petrella, R. J. (2011a). Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes care*, 34(5), 1228-1237.
- Chudyk, A. et Petrella, R. J. (2011b). Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes care*, 34(5), 1228-1237. doi: 10.2337/dc10-1881
- Cinti, S., Mitchell, G., Barbatelli, G., Murano, I., Ceresi, E., Faloia, E., . . . Obin, M. S. (2005). Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *Journal of lipid research*, 46(11), 2347-2355.
- Colberg, S. R., Sigal, R. J., Yardley, J. E., Riddell, M. C., Dunstan, D. W., Dempsey, P. C., . . . Tate, D. F. (2016). Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care*, 39(11), 2065-2079.
- Control, D. et Group, C. T. R. (1995). Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Cardiol*, 75, 894-903.
- Costello, E., Kafchinski, M., Vrazel, J. et Sullivan, P. (2011). Motivators, barriers, and beliefs regarding physical activity in an older adult population. *Journal of geriatric physical therapy*, 34(3), 138-147.

- Curry, M., Mehta, S. P., Chaffin, J. C., Duran, E., Washington, B. et Bose, S. (2015). The effect of low-volume, high-intensity interval training on blood glucose markers, anthropometric measurements, and cardiorespiratory fitness in patients with type 2 diabetes. *Critical Reviews™ in Physical and Rehabilitation Medicine*, 27(1).
- de Jong, M., Woodward, M. et Peters, S. A. (2020). Diabetes, glycated hemoglobin, and the risk of myocardial infarction in women and men: a prospective cohort study of the UK Biobank. *Diabetes care*, 43(9), 2050-2059.
- Dekker, M. J., Lee, S., Hudson, R., Kilpatrick, K., Graham, T. E., Ross, R. et Robinson, L. E. (2007). An exercise intervention without weight loss decreases circulating interleukin-6 in lean and obese men with and without type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 56(3), 332-338.
- Dinarello, C. A. (2009). Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annual review of immunology*, 27, 519-550.
- Dinarello, C. A. (2011). Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 117(14), 3720-3732.
- Donath, M. Y. et Shoelson, S. E. (2011). Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology*, 11(2), 98-107.
- Ekoe, J.-M., Goldenberg, R. et Katz, P. (2018). Dépistage du diabète chez les adultes. *Can J Diabetes*, 42, S16-S19.
- El-Kader, S. M. A. (2011). Aerobic versus resistance exercise training in modulation of insulin resistance, adipocytokines and inflammatory cytokine levels in obese type 2 diabetic patients. *Journal of Advanced research*, 2(2), 179-183.
- Faber, D. R., van der Graaf, Y., Westerink, J. et Visseren, F. L. J. (2010). Increased visceral adipose tissue mass is associated with increased C-reactive protein in patients with manifest vascular diseases. *Atherosclerosis*, 212(1), 274-280. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.04.029>
- Falconer, C., Cooper, A., Walhin, J., Thompson, D., Page, A., Peters, T., . . . Andrews, R. (2014). Sedentary time and markers of inflammation in people with newly diagnosed type 2 diabetes. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 24(9), 956-962.
- Figueiredo, L., Nunes, R. B., Marmett, B., de Sá, L. B. P. C. et Arbex, A. K. (2017). Anti-inflammatory effects of physical exercise on obesity. *Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases*, 7(01), 44.

- Forbes, C. C., Plotnikoff, R. C., Courneya, K. S. et Boulé, N. G. (2010). Physical Activity Preferences and Type 2 Diabetes. *The Diabetes Educator*, 36(5), 801-815.
- Francois, M. E. et Little, J. P. (2015). Effectiveness and safety of high-intensity interval training in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Spectrum*, 28(1), 39-44.
- Fried, S. K., Bunkin, D. A. et Greenberg, A. S. (1998). Omental and Subcutaneous Adipose Tissues of Obese Subjects Release Interleukin-6: Depot Difference and Regulation by Glucocorticoid1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(3), 847-850. doi: 10.1210/jcem.83.3.4660
- Gao, D., Madi, M., Ding, C., Fok, M., Steele, T., Ford, C., . . . Bing, C. (2014). Interleukin-1 β mediates macrophage-induced impairment of insulin signaling in human primary adipocytes. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 307(3), E289-E304.
- Gealekman, O., Guseva, N., Hartigan, C., Apotheker, S., Gorgoglione, M., Gurav, K., . . . Czech, M. P. (2011). Depot-specific differences and insufficient subcutaneous adipose tissue angiogenesis in human obesity. *Circulation*, 123(2), 186-194.
- George, K. et Alberti, M. (1998). Impaired glucose tolerance: what are the clinical implications? *Diabetes Research and Clinical Practice*, 40, S3-S8.
- Gerhardt, C., Romero, I. A., Cancelli, R., Camoin, L. et Strosberg, A. (2001). Chemokines control fat accumulation and leptin secretion by cultured human adipocytes. *Molecular and cellular endocrinology*, 175(1-2), 81-92.
- Gerosa-Neto, J., Antunes, B. M., Campos, E. Z., Rodrigues, J., Ferrari, G. D., Rosa Neto, J. C., . . . Lira, F. S. (2016). Impact of long-term high-intensity interval and moderate-intensity continuous training on subclinical inflammation in overweight/obese adults. *J Exerc Rehabil*, 12(6), 575-580. doi: 10.12965/jer.1632770.385
- Giannopoulou, I., Fernhall, B., Carhart, R., Weinstock, R. S., Baynard, T., Figueroa, A. et Kanaley, J. A. (2005). Effects of diet and/or exercise on the adipocytokine and inflammatory cytokine levels of postmenopausal women with type 2 diabetes. *Metabolism*, 54(7), 866-875.
- Gillen, J. B. et Gibala, M. J. (2014). Is high-intensity interval training a time-efficient exercise strategy to improve health and fitness? *Applied physiology, nutrition, and metabolism*, 39(3), 409-412.

- Göbl, C. S., Brannath, W., Bozkurt, L., Handisurya, A., Anderwald, C., Luger, A., . . . Bischof, M. G. (2010). Sex-specific differences in glycemic control and cardiovascular risk factors in older patients with insulin-treated type 2 diabetes mellitus. *Gender Medicine*, 7(6), 593-599. doi: <https://doi.org/10.1016/j.genm.2010.11.003>
- Guilherme, A., Virbasius, J. V., Puri, V. et Czech, M. P. (2008). Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 9(5), 367-377. doi: 10.1038/nrm2391
- Hall, J. E. (2015). *Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Hansen, D., Dendale, P., van Loon, L. J. et Meeusen, R. (2010). The impact of training modalities on the clinical benefits of exercise intervention in patients with cardiovascular disease risk or type 2 diabetes mellitus. *Sports medicine*, 40(11), 921-940.
- Hayashino, Y., Jackson, J. L., Hirata, T., Fukumori, N., Nakamura, F., Fukuhara, S., . . . Ishii, H. (2014). Effects of exercise on C-reactive protein, inflammatory cytokine and adipokine in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism*, 63(3), 431-440. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.08.018>
- Henke, E., Oliveira, V. S., Silva, I. M. d., Schipper, L., Dorneles, G., Elsner, V. R., . . . Peres, A. (2018). Acute and chronic effects of High Intensity Interval Training on inflammatory and oxidative stress markers of postmenopausal obese women. *Translational Sports Medicine*, 1(6), 257-264. doi: 10.1002/tsm2.43
- Hickey, M. S., Houmard, J. A., Considine, R. V., Tyndall, G. L., Midgette, J. B., Gavigan, K. E., . . . Caro, J. F. (1997). Gender-dependent effects of exercise training on serum leptin levels in humans. *Am J Physiol*, 272(4 Pt 1), E562-566. doi: 10.1152/ajpendo.1997.272.4.E562
- Holman, R. R., Paul, S. K., Bethel, M. A., Matthews, D. R. et Neil, H. A. W. (2008). 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 359(15), 1577-1589.
- Hong, E.-G., Ko, H. J., Cho, Y.-R., Kim, H.-J., Ma, Z., Yu, T. Y., . . . Kim, J. K. (2009). Interleukin-10 Prevents Diet-Induced Insulin Resistance by Attenuating Macrophage and Cytokine Response in Skeletal Muscle. *Diabetes*, 58(11), 2525-2535. doi: 10.2337/db08-1261
- Hotamisligil, G. S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444(7121), 860-867.

- Hotamisligil, G. S. (2017). Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*, 542(7640), 177.
- Hotamisligil, G. S., Arner, P., Caro, J. F., Atkinson, R. L. et Spiegelman, B. M. (1995). Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*, 95(5), 2409-2415.
- Hotamisligil, G. S., Murray, D. L., Choy, L. N. et Spiegelman, B. M. (1994). Tumor necrosis factor α inhibits signaling from the insulin receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(11), 4854-4858.
- Hotamisligil, G. S., Shargill, N. S. et Spiegelman, B. M. (1993). Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 259(5091), 87-91.
- Hulver, M. W., Zheng, D., Tanner, C. J., Houmard, J. A., Kraus, W. E., Slentz, C. A., . . . Dohm, G. L. (2002). Adiponectin is not altered with exercise training despite enhanced insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 283(4), E861-865. doi: 10.1152/ajpendo.00150.2002
- International Diabetes Federation. (2016). International Diabetes Federation Atlas, 7th edition, 2015 (7th edition^e éd.).
- Inzucchi, S. E. et Sherwin, R. S. (2012). 237 - Type 2 Diabetes Mellitus. Dans L. Goldman & A. I. Schafer (dir.), *Goldman's Cecil Medicine (Twenty Fourth Edition)* (p. 1489-1499). Philadelphia: W.B. Saunders.
- Jabardo-Camprubí, G., Donat-Roca, R., Sitjà-Rabert, M., Milà-Villarroel, R. et Bort-Roig, J. (2020). Drop-out ratio between moderate to high-intensity physical exercise treatment by patients with, or at risk of, type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Physiol Behav*, 215, 112786. doi: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.112786>
- Jager, J., Grémeaux, T., Cormont, M., Le Marchand-Brustel, Y. et Tanti, J.-F. (2007). Interleukin-1 β -induced insulin resistance in adipocytes through down-regulation of insulin receptor substrate-1 expression. *Endocrinology*, 148(1), 241-251.
- Jameson, J. L. et De Groot, L. J. (2010). *Endocrinology-E-Book: Adult and Pediatric*. Elsevier Health Sciences.
- Jenkins, D. J., Wolever, T. M., Taylor, R. H., Barker, H., Fielden, H., Baldwin, J. M., . . . Goff, D. V. (1981). Glycemic index of foods: a physiological basis for

- carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr*, 34(3), 362-366. doi: 10.1093/ajcn/34.3.362
- Jorge, M. L. M. P., de Oliveira, V. N., Resende, N. M., Paraiso, L. F., Calixto, A., Diniz, A. L. D., . . . Espindola, F. S. (2011). The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 60(9), 1244-1252.
- Kadoglou, N. P., Perrea, D., Iliadis, F., Angelopoulou, N., Liapis, C. et Alevizos, M. (2007). Exercise reduces resistin and inflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*, 30(3), 719-721. doi: 10.2337/dc06-1149
- Kahn, S. E., Hull, R. L. et Utzschneider, K. M. (2006). Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, 444(7121), 840-846. doi: 10.1038/nature05482
- Kamei, N., Tobe, K., Suzuki, R., Ohsugi, M., Watanabe, T., Kubota, N., . . . Kobayashi, M. (2006). Overexpression of monocyte chemoattractant protein-1 in adipose tissues causes macrophage recruitment and insulin resistance. *Journal of Biological Chemistry*, 281(36), 26602-26614.
- Karvonen, M. J., Kentala, E. et Mustala, O. (1957). The effects of training on heart rate; a longitudinal study. *Ann Med Exp Biol Fenn*, 35(3), 307-315.
- Kataria, Y., Ellervik, C. et Mandrup-Poulsen, T. (2019). Treatment of type 2 diabetes by targeting interleukin-1: a meta-analysis of 2921 patients. *Semin Immunopathol*, 41(4), 413-425. doi: 10.1007/s00281-019-00743-6
- Kaul, S., Rothney, M. P., Peters, D. M., Wacker, W. K., Davis, C. E., Shapiro, M. D. et Ergun, D. L. (2012). Dual-energy X-ray absorptiometry for quantification of visceral fat. *Obesity (Silver Spring)*, 20(6), 1313-1318. doi: 10.1038/oby.2011.393
- Keadle, S. K., Shiroma, E. J., Freedson, P. S. et Lee, I. M. (2014). Impact of accelerometer data processing decisions on the sample size, wear time and physical activity level of a large cohort study. *BMC Public Health*, 14(1), 1210. doi: 10.1186/1471-2458-14-1210
- Kelley, G. A. et Kelley, K. S. (2007). Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Public Health*, 121(9), 643-655. doi: 10.1016/j.puhe.2007.02.014

- Kern, P. A., Saghizadeh, M., Ong, J. M., Bosch, R. J., Deem, R. et Simsolo, R. B. (1995). The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *The Journal of clinical investigation*, 95(5), 2111-2119.
- Kobashi, C., Asamizu, S., Ishiki, M., Iwata, M., Usui, I., Yamazaki, K., . . . Urakaze, M. (2009). Inhibitory effect of IL-8 on insulin action in human adipocytes via MAP kinase pathway. *Journal of inflammation*, 6(1), 25.
- Kodama, S., Horikawa, C., Fujihara, K., Heianza, Y., Hirasawa, R., Yachi, Y., . . . Sone, H. (2012). Comparisons of the Strength of Associations With Future Type 2 Diabetes Risk Among Anthropometric Obesity Indicators, Including Waist-to-Height Ratio: A Meta-Analysis. *American Journal of Epidemiology*, 176(11), 959-969. doi: 10.1093/aje/kws172
- Koh, Y. et Park, K. S. (2017). Responses of inflammatory cytokines following moderate intensity walking exercise in overweight or obese individuals. *J Exerc Rehabil*, 13(4), 472-476. doi: 10.12965/jer.1735066.533
- Krysiak, R., Gdula-Dymek, A. et Okopien, B. (2011). Effect of Simvastatin and Fenofibrate on Cytokine Release and Systemic Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus With Mixed Dyslipidemia. *The American Journal of Cardiology*, 107(7), 1010-1018.e1011. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.11.023>
- Lackey, D. E., Lazaro, R. G., Li, P., Johnson, A., Hernandez-Carretero, A., Weber, N., . . . Osborn, O. (2016). The role of dietary fat in obesity-induced insulin resistance. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 311(6), E989-E997.
- Langin, D. et Arner, P. (2006). Importance of TNFalpha and neutral lipases in human adipose tissue lipolysis. *Trends Endocrinol Metab*, 17(8), 314-320. doi: 10.1016/j.tem.2006.08.003
- Larsen, C. M., Faulenbach, M., Vaag, A., Ehses, J. A., Donath, M. Y. et Mandrup-Poulsen, T. (2009). Sustained effects of interleukin-1 receptor antagonist treatment in type 2 diabetes. *Diabetes care*, 32(9), 1663-1668.
- Larsen, C. M., Faulenbach, M., Vaag, A., Vølund, A., Ehses, J. A., Seifert, B., . . . Donath, M. Y. (2007). Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 356(15), 1517-1526.
- Larsen, G. L. et Henson, P. M. (1983). Mediators of inflammation. *Annual review of immunology*, 1(1), 335-359.

- Little, R. R., Rohlfing, C. L., Wiedmeyer, H.-M., Myers, G. L., Sacks, D. B., Goldstein, D. E. et Committee, N. S. (2001). The national glycohemoglobin standardization program: a five-year progress report. *Clin Chem*, 47(11), 1985-1992.
- Liu, C., Feng, X., Li, Q., Wang, Y., Li, Q. et Hua, M. (2016). Adiponectin, TNF- α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*, 86, 100-109.
- Lührmann, P., Herbert, B., Gaster, C. et Neuhäuser-Berthold, M. (1999). Validation of a self-administered 3-day estimated dietary record for use in the elderly. *European journal of nutrition*, 38(5), 235-240.
- Lumeng, C. N., Bodzin, J. L. et Saltiel, A. R. (2007). Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *The Journal of clinical investigation*, 117(1), 175-184.
- Lumeng, C. N., DeYoung, S. M., Bodzin, J. L. et Saltiel, A. R. (2007). Increased inflammatory properties of adipose tissue macrophages recruited during diet-induced obesity. *Diabetes*, 56(1), 16-23.
- Lumeng, C. N., Deyoung, S. M. et Saltiel, A. R. (2007). Macrophages block insulin action in adipocytes by altering expression of signaling and glucose transport proteins. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 292(1), E166-E174.
- Luotola, K., Pietilä, A., Zeller, T., Moilanen, L., Kähönen, M., Nieminen, M., . . . Perola, M. (2011). Associations between interleukin-1 (IL-1) gene variations or IL-1 receptor antagonist levels and the development of type 2 diabetes. *Journal of internal medicine*, 269(3), 322-332.
- MacDonald, C. S., Johansen, M. Y., Nielsen, S. M., Christensen, R., Hansen, K. B., Langberg, H., . . . Ried-Larsen, M. (2020). Dose-Response Effects of Exercise on Glucose-Lowering Medications for Type 2 Diabetes: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *Mayo Clinic Proceedings*, 95(3), 488-503. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.09.005>
- Maillard, F., Pereira, B. et Boisseau, N. (2018). Effect of high-intensity interval training on total, abdominal and visceral fat mass: a meta-analysis. *Sports medicine*, 48(2), 269-288.
- Malmborg, M., Schmiegelow, M. D. S., Nørgaard, C. H., Munch, A., Gerds, T., Schou, M., . . . Gislason, G. (2019). Does type 2 diabetes confer higher relative rates of cardiovascular events in women compared with men? *Eur Heart J*, 41(13), 1346-1353. doi: 10.1093/eurheartj/ehz913

- McGill, J. B., Vlainic, A., Knutsen, P. G., Recklein, C., Rimler, M. et Fisher, S. J. (2013). Effect of gender on treatment outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 102(3), 167-174. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.10.001>
- Melo, L. C., Dativo-Medeiros, J., Menezes-Silva, C. E., Barbosa, F. T., Sousa-Rodrigues, C. F. d. et Rabelo, L. A. (2017). Physical exercise on inflammatory markers in type 2 diabetes patients: a systematic review of randomized controlled trials. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017.
- Micha, R., Shulkin, M. L., Peñalvo, J. L., Khatibzadeh, S., Singh, G. M., Rao, M., . . . Mozaffarian, D. (2017). Etiologic effects and optimal intakes of foods and nutrients for risk of cardiovascular diseases and diabetes: Systematic reviews and meta-analyses from the Nutrition and Chronic Diseases Expert Group (NutriCoDE). *PloS one*, 12(4), e0175149. doi: 10.1371/journal.pone.0175149
- Mohamed-Ali, V., Goodrick, S., Rawesh, A., Katz, D., Miles, J., Yudkin, J., . . . Coppel, S. (1997). Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(12), 4196-4200.
- Moller, D. E. (2000). Potential role of TNF- α in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 11(6), 212-217.
- Monteiro-Junior, R. S., de Tarso Maciel-Pinheiro, P., Portugal, E. d. M. M., da Silva Figueiredo, L. F., Terra, R., Carneiro, L. S., . . . Laks, J. (2018). Effect of exercise on inflammatory profile of older persons: systematic review and meta-analyses. *Journal of Physical Activity and Health*, 15(1), 64-71.
- Morigny, P., Houssier, M., Mouisel, E. et Langin, D. (2016). Adipocyte lipolysis and insulin resistance. *Biochimie*, 125, 259-266. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2015.10.024>
- Narayanan, J., Pranisha, J., Trueman, P., Ramachandran, S., Saigopal, S. et Viswanathan, V. (2017). Regular exercise with an active lifestyle improves the lipid profile of individuals with diabetes mellitus. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*, 37(3), 262-266.
- Nunes, P. R. P., Martins, F. M., Souza, A. P., Carneiro, M. A. S., Orsatti, C. L., Michelin, M. A., . . . Orsatti, F. L. (2019). Effect of high-intensity interval training on body composition and inflammatory markers in obese postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Menopause*, 26(3), 256-264. doi: 10.1097/gme.0000000000001207

- Ohkuma, T., Peters, S. A., Jun, M., Harrap, S., Cooper, M., Hamet, P., . . . Group, A. C. (2020). Sex-specific associations between cardiovascular risk factors and myocardial infarction in patients with type 2 diabetes: the ADVANCE-ON study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*.
- Oral, E. A., Reilly, S. M., Gomez, A. V., Meral, R., Butz, L., Ajluni, N., . . . Hench, R. (2017). Inhibition of IKK ϵ and TBK1 improves glucose control in a subset of patients with type 2 diabetes. *Cell metabolism*, 26(1), 157-170. e157.
- Osborn, O. et Olefsky, J. M. (2012). The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nature medicine*, 18(3), 363.
- Ouchi, N., Parker, J. L., Lugus, J. J. et Walsh, K. (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*, 11(2), 85-97. doi: 10.1038/nri2921
- Park, H. S., Park, J. Y. et Yu, R. (2005). Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF- α and IL-6. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 69(1), 29-35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2004.11.007>
- Park, S., Kim, J. et Lee, J. (2020). Effects of Exercise Intervention on Adults With Both Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of cardiovascular nursing*. doi: 10.1097/jcn.0000000000000651
- Patry-Parisien, J., Shields, M. et Bryan, S. (2012). Comparison of waist circumference using the World Health Organization and National Institutes of Health protocols. *Health Rep*, 23(3), 53-60.
- Patterson, R., McNamara, E., Tainio, M., de Sá, T. H., Smith, A. D., Sharp, S. J., . . . Wijndaele, K. (2018). Sedentary behaviour and risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and incident type 2 diabetes: a systematic review and dose response meta-analysis: Springer.
- Pedersen, B. K. (2017). Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. *European journal of clinical investigation*, 47(8), 600-611.
- Permana, P. A., Menge, C. et Reaven, P. D. (2006). Macrophage-secreted factors induce adipocyte inflammation and insulin resistance. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 341(2), 507-514.
- Piemonti, L., Calori, G., Lattuada, G., Mercalli, A., Ragona, F., Garancini, M. P., . . . Perseghin, G. (2009). Association between plasma monocyte chemoattractant

- protein-1 concentration and cardiovascular disease mortality in middle-aged diabetic and nondiabetic individuals. *Diabetes care*, 32(11), 2105-2110.
- Pirart, J. (1978). Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes care*, 1(3), 168-188.
- Price, K. J., Gordon, B. A., Bird, S. R. et Benson, A. C. (2020). Acute cardiovascular responses to interval exercise: A systematic review and meta-analysis. *Journal of sports sciences*, 38(9), 970-984.
- Punthakee, Z., Goldenberg, R. et Katz, P. (2018a). Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Canadian journal of diabetes*, 42, S10-S15. doi: 10.1016/j.jcjd.2017.10.003
- Punthakee, Z., Goldenberg, R. et Katz, P. (2018b). Définition, classification et diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique. *Can J Diabetes*, 42, S10-S15.
- Qiu, S., Cai, X., Yin, H., Sun, Z., Zügel, M., Steinacker, J. M. et Schumann, U. (2018). Exercise training and endothelial function in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology*, 17(1), 64. doi: 10.1186/s12933-018-0711-2
- Ramos-Zavala, M. G., González-Ortiz, M., Martínez-Abundis, E., Robles-Cervantes, J. A., González-López, R. et Santiago-Hernández, N. J. (2011). Effect of diacerein on insulin secretion and metabolic control in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes care*, 34(7), 1591-1594.
- Ren, C., Liu, W., Li, J., Cao, Y., Xu, J. et Lu, P. (2019). Physical activity and risk of diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol*, 56(8), 823-837. doi: 10.1007/s00592-019-01319-4
- Reutrakul, S. et Van Cauter, E. (2018). Sleep influences on obesity, insulin resistance, and risk of type 2 diabetes. *Metabolism - Clinical and Experimental*, 84, 56-66. doi: 10.1016/j.metabol.2018.02.010
- Riesco, E., Tessier, S., Lacaille, M., Pérusse, F., Côté, M., Després, J.-P., . . . Mauriège, P. (2013). Impact of a moderate-intensity walking program on cardiometabolic risk markers in overweight to obese women: is there any influence of menopause? *Menopause*, 20(2), 185-193.
- Robinson, C., Agarwal, G. et Nerenberg, K. (2011). Validating the CANRISK prognostic model for assessing diabetes risk in Canada's multi-ethnic population. *Chronic diseases and injuries in Canada*, 32(1).

- Rose, G. L., Skinner, T. L., Mielke, G. I. et Schaumberg, M. A. (2020). The effect of exercise intensity on chronic inflammation: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Science and Medicine in Sport*. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2020.10.004>
- Rotter, V., Nagaev, I. et Smith, U. (2003). Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem*, 278(46), 45777-45784. doi: 10.1074/jbc.M301977200
- Rupnick, M. A., Panigrahy, D., Zhang, C. Y., Dallabrida, S. M., Lowell, B. B., Langer, R. et Folkman, M. J. (2002). Adipose tissue mass can be regulated through the vasculature. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(16), 10730-10735. doi: 10.1073/pnas.162349799
- Sabag, A., Way, K., Keating, S., Sultana, R., O'Connor, H., Baker, M., . . . Johnson, N. (2016). Exercise and ectopic fat in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolism*, 43. doi: 10.1016/j.diabet.2016.12.006
- Sabat, R., Grütz, G., Warszawska, K., Kirsch, S., Witte, E., Wolk, K. et Geginat, J. (2010). Biology of interleukin-10. *Cytokine & growth factor reviews*, 21(5), 331-344. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2010.09.002>
- Sacks, D. B., Arnold, M., Bakris, G. L., Bruns, D. E., Horvath, A. R., Kirkman, M. S., . . . Nathan, D. M. (2011). Executive summary: guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem*, 57(6), 793-798. doi: 10.1373/clinchem.2011.163634
- Salomaa, V., Havulinna, A., Saarela, O., Zeller, T., Jousilahti, P., Jula, A., . . . Kuulasmaa, K. (2010). Thirty-one novel biomarkers as predictors for clinically incident diabetes. *PloS one*, 5(4).
- Saltevo, J., Kautiainen, H. et Vanhala, M. (2009). Gender differences in adiponectin and low-grade inflammation among individuals with normal glucose tolerance, prediabetes, and type 2 diabetes. *Gender Medicine*, 6(3), 463-470.
- Sartipy, P. et Loskutoff, D. J. (2003). Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(12), 7265-7270. doi: 10.1073/pnas.1133870100
- Scherer, P. E. (2006). Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes*, 55(6), 1537-1545.

- Schuit, A. J., Schouten, E. G., Westerterp, K. R. et Saris, W. H. (1997). Validity of the Physical Activity Scale for the Elderly (PASE): according to energy expenditure assessed by the doubly labeled water method. *Journal of clinical epidemiology*, 50(5), 541-546.
- Schulze, M. B., Rimm, E. B., Shai, I., Rifai, N. et Hu, F. B. (2004). Relationship between adiponectin and glycemic control, blood lipids, and inflammatory markers in men with type 2 diabetes. *Diabetes care*, 27(7), 1680-1687.
- Schwingshackl, L., Chaimani, A., Hoffmann, G., Schwedhelm, C. et Boeing, H. (2018). A network meta-analysis on the comparative efficacy of different dietary approaches on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: Springer.
- Sell, H., Dietze-Schroeder, D., Kaiser, U. et Eckel, J. r. (2006). Monocyte chemotactic protein-1 is a potential player in the negative cross-talk between adipose tissue and skeletal muscle. *Endocrinology*, 147(5), 2458-2467.
- Seufert, J., Kieffer, T. J., Leech, C. A., Holz, G. G., Moritz, W., Ricordi, C. et Habener, J. F. (1999). Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 84(2), 670-676. doi: 10.1210/jcem.84.2.5460
- Shepherd, J. A., Ng, B. K., Sommer, M. J. et Heymsfield, S. B. (2017). Body composition by DXA. *Bone*, 104, 101-105. doi: 10.1016/j.bone.2017.06.010
- Shi, J., Fan, J., Su, Q. et Yang, Z. (2019). Cytokines and abnormal glucose and lipid metabolism in type 2 diabetes. *Frontiers in endocrinology*, 10, 703.
- Shoelson, S. E., Lee, J. et Goldfine, A. B. (2006). Inflammation and insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*, 116(7), 1793-1801.
- Sigal, R. J., Armstrong, M. J., Bacon, S. L., Boule, N. G., Dasgupta, K., Kenny, G. P. et Riddell, M. C. (2018). Physical activity and diabetes. *Canadian journal of diabetes*, 42, S54-S63.
- Snowling, N. J. et Hopkins, W. G. (2006). Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes care*, 29(11), 2518-2527.
- Spiegel, K., Leproult, R. et Van Cauter, E. (1999). Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *The Lancet*, 354(9188), 1435-1439. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01376-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01376-8)

- Statistique Canada. (2017, 2019-12-09). Le diabète au Canada. Repéré le 2020-03-05 à <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/maladies-et-affections/diabete-canada-faits-saillants-systeme-surveillance-maladies-chroniques.html#fni>
- Statistique Canada. (2018). Tableau 13-10-0096-07 : Diabète, selon le groupe d'âge. Repéré
- Steckling, F. M., Farinha, J. B., Figueiredo, F. d. C., Santos, D. L. D., Bresciani, G., Kretzmann, N. A., . . . Sangoi Cardoso, M. (2019). High-intensity interval training improves inflammatory and adipokine profiles in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Archives of physiology and biochemistry*, 125(1), 85-91.
- Trayhurn, P., Wang, B. et Wood, I. (2008). Hypoxia and the endocrine and signalling role of white adipose tissue. *Archives of physiology and biochemistry*, 114(4), 267-276.
- Tsalamandris, S., Antonopoulos, A. S., Oikonomou, E., Papamikroulis, G. A., Vogiatzi, G., Papaioannou, S., . . . Tousoulis, D. (2019). The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives. *Eur Cardiol*, 14(1), 50-59. doi: 10.15420/ecr.2018.33.1
- van Exel, E., Gussekloo, J., de Craen, A. J., Frölich, M., Bootsma-van der Wiel, A. et Westendorp, R. G. (2002). Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes: the Leiden 85-Plus Study. *Diabetes*, 51(4), 1088-1092.
- van Herpen, N. A. et Schrauwen-Hinderling, V. B. (2008). Lipid accumulation in non-adipose tissue and lipotoxicity. *Physiol Behav*, 94(2), 231-241. doi: 10.1016/j.physbeh.2007.11.049
- Wang, X., Bao, W., Liu, J., OuYang, Y.-Y., Wang, D., Rong, S., . . . Yao, P. (2013). Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes care*, 36(1), 166-175.
- Way, K. L., Hackett, D. A., Baker, M. K. et Johnson, N. A. (2016). The Effect of Regular Exercise on Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Metab J*, 40(4), 253-271.
- Weisberg, S. P., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., Leibel, R. L. et Ferrante, A. W. (2003). Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of clinical investigation*, 112(12), 1796-1808.

- Wellen, K. E. et Hotamisligil, G. S. (2005). Inflammation, stress, and diabetes. *The Journal of clinical investigation*, 115(5), 1111-1119.
- Weston, K. S., Wisløff, U. et Coombes, J. S. (2014). High-intensity interval training in patients with lifestyle-induced cardiometabolic disease: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*, 48(16), 1227-1234.
- Wiebe, N., Ye, F., Crumley, E. T., Bello, A., Stenvinkel, P. et Tonelli, M. (2021). Temporal Associations Among Body Mass Index, Fasting Insulin, and Systemic Inflammation: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*, 4(3), e211263-e211263. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.1263
- Wueest, S., Item, F., Boyle, C. N., Jirkof, P., Cesarovic, N., Ellingsgaard, H., . . . Donath, M. Y. (2014). Interleukin-6 contributes to early fasting-induced free fatty acid mobilization in mice. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 306(11), R861-R867.
- Yokoyama, H., Emoto, M., Araki, T., Fujiwara, S., Motoyama, K., Morioka, T., . . . Nishizawa, Y. (2004). Effect of Aerobic Exercise on Plasma Adiponectin Levels and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes. *Diabetes care*, 27(7), 1756-1758. doi: 10.2337/diacare.27.7.1756
- You, T., Berman, D. M., Ryan, A. S. et Nicklas, B. J. (2004). Effects of Hypocaloric Diet and Exercise Training on Inflammation and Adipocyte Lipolysis in Obese Postmenopausal Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(4), 1739-1746. doi: 10.1210/jc.2003-031310
- Young, B. A., Lin, E., Von Korff, M., Simon, G., Ciechanowski, P., Ludman, E. J., . . . Boyko, E. J. (2008). Diabetes complications severity index and risk of mortality, hospitalization, and healthcare utilization. *The American journal of managed care*, 14(1), 15.
- Zadeh, M. A. M., Kargarfard, M., Marandi, S. M. et Habibi, A. (2018). Diets along with interval training regimes improves inflammatory & anti-inflammatory condition in obesity with type 2 diabetes subjects. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 17(2), 253-267.
- Zhang, Y., Pan, X.-F., Chen, J., Xia, L., Cao, A., Zhang, Y., . . . Pan, A. (2020). Combined lifestyle factors and risk of incident type 2 diabetes and prognosis among individuals with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetologia*, 63(1), 21-33. doi: 10.1007/s00125-019-04985-9

- Zhao, G., Ford, E. S., Li, C. et Balluz, L. S. (2011). Physical activity in US older adults with diabetes mellitus: prevalence and correlates of meeting physical activity recommendations. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(1), 132-137.
- Zheng, Y., Ley, S. H. et Hu, F. B. (2018). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(2), 88.
- Zhou, B., Lu, Y., Hajifathalian, K., Bentham, J., Di Cesare, M., Danaei, G., . . . Taddei, C. (2016). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4·4 million participants. *The Lancet*, 387(10027), 1513-1530.
- Zoungas, S., Woodward, M., Li, Q., Cooper, M. E., Hamet, P., Harrap, S., . . . Poulter, N. (2014). Impact of age, age at diagnosis and duration of diabetes on the risk of macrovascular and microvascular complications and death in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 57(12), 2465-2474.

